

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON.

Année scolaire 1922-1923 — N° 34

Les Diastases Tissulaires en Thérapeutique

Essai de Zymothérapie Pulmonaire.

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Décembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri LACOMBE

né à St-HILAIRE-PEYROUX (Corrèze), le 3 Février 1896.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1922

LES DIASTASES TISSULAIRES
EN THÉRAPEUTIQUE

ESSAI DE ZYMOTHÉRAPIE PULMONAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON .

Année scolaire 1922-1923 — N° 34

Les Diastases Tissulaires en Thérapeutique

Essai de Zymothérapie Pulmonaire.

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Décembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri LACOMBE

né à St-HILAIRE-PEYROUX (Corrèze), le 3 Février 1896.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1922

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. HUGOUNENQ.
Doyen	MM. J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	N-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOHEL
Histologie	X
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL.
— Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	GRAVIER.
Orthopédie	LARUYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (L.)	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	PIERY	FLORENCE	NOEL chargé
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	des fonctions
CADE	DUROUX	CORDIER	
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. TESSIER, *Président* ; M. CADE, *Assesseur* ;
MM. SAVY et FAVRE, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Humble témoignage de ma très
grande reconnaissance et de ma pro-
fonde affection.

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

Qu'ils soient assurés de ma frater-
nelle et bien sincère affection.

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
morts au Champ d'Honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

*Professeur de Clinique Médicale de l'Université de Lyon
Assoié National de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur*

Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES JUGES

A MONSIEUR F. MAIGNON

*Professeur de Physiologie
à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort*

Dont les travaux constituent la base de cette thèse. Nous le prions de vouloir bien trouver ici l'expression de nos plus vifs remerciements, pour l'extrême obligeance avec laquelle il a bien voulu nous communiquer les documents les plus précieux, pour la rédaction de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. BOCCA

*Ex-Interne des Hôpitaux
Chef de Clinique Médicale de la Faculté de Lyon*

Il nous a inspiré ce travail et nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance, en nous éclairant de ses précieux conseils. En outre, il a fait preuve à notre égard de la plus extrême obligeance, en mettant à notre disposition ses nombreuses observations cliniques. Nous le prions de vouloir bien trouver ici l'expression de notre grande reconnaissance.

A MES MAITRES

LES DIASTASES TISSULAIRES EN THÉRAPEUTIQUE

ESSAI DE ZYMOTHÉRAPIE PULMONAIRE

INTRODUCTION

La Physiologie nous apprend que la nutrition consiste essentiellement dans des phénomènes chimiques, qui ont pour but l'édification des tissus chez le jeune être vivant et la réparation des pertes éprouvées par l'organisme, chez le jeune aussi bien que chez l'adulte. Il faut y ajouter l'élimination des déchets résultant du fonctionnement des divers organes.

Or, pour ce qui est des phénomènes d'édification et de réparation des tissus, il est clair que l'organisme doit en emprunter les matériaux au milieu extérieur. D'autre part, les éléments anatomiques, pour accomplir leur travail physiologique, doivent opérer des transformations d'énergie. Ces substances étrangères, ces sources d'énergie, ce sont les aliments. Mais ces aliments, sauf quelques exceptions (eau, sels minéraux) ne peuvent être utilisés tels qu'ils sont amenés dans le tube digestif : ils ne sont pas directement

assimilables, selon l'expression des physiologistes. Ils doivent subir des modifications, qui consistent dans des phénomènes de simplification moléculaire. Et l'ensemble de ces phénomènes est désigné en physiologie sous le nom de catabolisme. Les physiologistes ont démontré que cette phase de la nutrition était due à des agents tout à fait spéciaux, découverts d'abord dans le règne végétal, puis dans les produits de sécrétion de certains organes animaux. On a appelé ces agents de transformation des ferments solubles, par comparaison avec les ferments figurés qui sont, eux, des êtres vivants (moisissures, levures, bactéries).

On leur a donné, par la suite, le nom de diastases. Enfin, les biologistes ont montré que ce ne sont pas seulement les produits de sécrétion qui contiennent des ferments solubles, mais aussi les tissus anatomiques eux-mêmes (diastases tissulaires).

Donc, la première phase de la nutrition (catabolisme) est effectuée par des ferments solubles ou diastases. Mais la nutrition consiste, en dernier lieu, dans l'édification des tissus et la réparation des pertes éprouvées par l'organisme, c'est-à-dire dans un travail de synthèse (anabolisme). Or, quels sont les agents de ce processus physiologique ?

Des hypothèses ont été émises (E. DUCLAUX) tendant à considérer ces phénomènes synthétiques de l'assimilation comme dus à des ferments solubles, agissant dans l'intimité des éléments anatomiques. En d'autres termes, à côté de ces agents actifs qui réalisent des phénomènes d'analyse existeraient des

agents analogues chargés de la synthèse des éléments du protoplasme.

C'est cette hypothèse que nous allons examiner ici. Nous exposerons ensuite comment nous avons été amenés à la considérer comme vérifiée. Ne pouvant faire cette vérification directement, M. MAIGNON, Professeur de Physiologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (1), a eu l'idée de faire de cette hypothèse le point de départ d'une thérapeutique nouvelle. Il s'agit, on le voit, d'une thérapeutique basée essentiellement sur la physiologie. Or, si l'on admet, selon le mot de MAGENDIE que « la pathologie n'est que la physiologie de l'homme malade », il apparaîtra que la médication diastasique est absolument rationnelle quant à son principe.

Après avoir, donc, étudié et réalisé l'extraction des diastases tissulaires de plusieurs tissus anatomiques (viscères, muscles lisses, glandes à sécrétion interne, sang), M. MAIGNON les a expérimentées chez des animaux présentant des insuffisances organiques. Puis, encouragé par les succès obtenus, il a préconisé cette thérapeutique nouvelle en médecine humaine. Elle a été mise en pratique, sous sa direction, dans le service de M. le Professeur J. TEISSIER, à l'Hôtel-Dieu de Lyon. Les observations cliniques que nous publions ont été, pour la plupart, recueillies dans ce service, grâce à l'obligeance de MM. les Docteurs Martin et Bocca. Les autres observations concernent des malades vus en clientèle par ces mêmes médecins.

(1) Actuellement professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Voici le plan que nous avons adopté pour la rédaction de ce modeste travail :

Le Chapitre I^{er} est consacré à l'historique de la découverte des diastases et à l'exposé de leurs propriétés fondamentales.

Dans le Chapitre II nous envisageons l'hypothèse de l'existence des diastases de synthèse.

Le Chapitre III comprend l'exposé du plan adopté par M. Maignon pour mettre en évidence ces diastases de synthèse.

Enfin, dans le Chapitre IV, nous consignons les observations cliniques qui viennent à l'appui de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la découverte des diastases.

Leurs propriétés fondamentales

Les diastases envisagées

comme des catalyseurs biologiques.

La découverte des diastases remonte seulement au début du siècle dernier. Nous comprenons aujourd'hui, en effet, qu'elle était nécessairement subordonnée à des connaissances chimiques assez étendues, pour permettre aux chercheurs d'étudier ce qu'ils ont appelé par la suite des actions diastasiques.

Aussi bien, c'est en 1823 que fut décrit pour la première fois un phénomène qui n'était autre chose qu'une action diastasique. Dubrunfaut montra à cette époque que, sous l'influence de l'orge germée (en présence de l'eau et à une température convenable) la fécule était saccharifiée, comme sous l'action d'un acide. Puis, en 1831, il montra que la substance active contenue dans l'orge germée était soluble dans l'eau : la macération de malt agissait absolument comme le malt en farine. Mais il n'avait pû isoler cette substance active, ce ferment soluble. C'est à Payen

et Persoz (1832) que revient l'honneur d'avoir isolé, par action de l'alcool sur la macération de malt, une substance solide, blanche, amorphe, neutre et sans saveur marquée, qui était le ferment dont Dubrunfaut avait étudié l'action.

Chauffée de 65° à 75° avec de la fécule, en présence de l'eau, cette substance en sépare une matière soluble qui est la dextrine, étudiée quelques temps auparavant par Biot, « tandis que des téguments insolubles dans l'eau surnagent ou se précipitent suivant les mouvements du liquide ; cette singulière propriété de séparer les enveloppes des globules de fécule de leur matière intérieure » détermina Payen et Persoz à donner à la substance qui la possède le nom de *diastase* qui exprime précisément ce fait (du grec *diastasis* : séparation).

Par la suite, Payen et Persoz constatèrent la présence de « la diastase » dans des végétaux autres que l'orge germée. Et depuis, de nombreux auteurs ont fait des découvertes dans ce domaine, d'abord dans le règne végétal, puis dans le règne animal. En particulier il y a lieu de citer : Kossmann (1877), Kjeldahl (1879), Duclaux (1883), pour les études concernant les végétaux. Dans le règne animal, c'est Leuchs (1831) qui a découvert la première action diastasique en montrant que la salive humaine possède la propriété de saccharifier l'empois d'amidon. En 1845, Mialhe réussit à extraire de ce liquide de sécrétion une substance possédant les propriétés amylolytiques de la diastase de l'orge germée. Il lui donna le nom de diastase salivaire. Une diastase de la même nature

fut découverte dans la sécrétion pancréatique par Bouchardat et Sandras, à la même époque.

En somme, on voit que, dans le règne animal comme parmi les végétaux, c'est la diastase amylo-lytique qui fut découverte la première.

Par la suite, les physiologistes en ont isolé plusieurs autres dans les produits de sécrétion d'un certain nombre de végétaux et de plusieurs organes animaux (estomac, intestin, pancréas). Ils sont même arrivés à établir que ces diastases sont douées d'une action spécifique, c'est-à-dire que chacune d'elles agit sur une variété déterminée de substances.

Ces diastases, agents de simplification moléculaire, (ou diastases *analysantes*) ont un rôle de premier ordre en physiologie : ce sont les agents du catabolisme alimentaire, dont nous avons déjà parlé.

D'après leur mode d'action, on les divise en trois groupes fondamentaux :

1° *Diastases de dédoublement*. Ce sont celles « qui effectuent la réaction la moins compliquée, en ce sens qu'elles dédoublent simplement un corps sans l'intervention de processus chimiques concomitants ou secondaires » (Gley). En d'autres termes, elles produisent simplement des phénomènes de fragmentation moléculaire.

Le type en est le ferment extrait de la levure de bière par Buchner en 1897. C'est la zymase alcoolique, dédoublant le glucose en alcool et acide carbonique. Il y a là une simple dislocation de la molécule de glucose, avec dégagement de chaleur :



2° *Diastases hydrolysantes*, très nombreuses. Elles peuvent être divisées, suivant la nature des composés sur lesquels elles agissent, en :

a) *Amylases* et *sucrases*, agissant sur les hydrates de carbone (matières amylacées et sucres) ;

b) *Lipases*, agissant sur les graisses (la saponification consiste dans un dédoublement avec hydratation) ;

c) *Protéases*, agissant sur les protéiques (désintégration, beaucoup plus complexe, de la molécule albuminoïde).

A ce groupe se rattachent les diastases *coagulantes* qui « paraissent produire des dédoublements avec hydratation. » (Gley.)

3° *Diastases oxydantes ou oxydases*. Duclaux (1) a parfaitement défini ces diastases en disant que « leur caractère essentiel, celui qui leur fait une place à part, est de permettre à l'oxygène atmosphérique de se porter rapidement à la température ordinaire, et dans des conditions qui restent physiologiques, sur des corps que, sans les oxydases, ils n'attaquerait que plus lentement. »

Ces oxydases sont de deux ordres : les unes (oxydases directes) empruntent l'oxygène à l'air ; les autres (oxydases indirectes), empruntent cet oxygène à des corps qui le retiennent plus ou moins fortement. C'est là la classification de Bourquelot (cité par Gley).

Les physiologistes ont découvert que ces diastases

(1) DUCLAUX, Traité de microbiologie, Paris, 1899, tome II, page 565.

(danalysantes) existent non seulement dans les produits de sécrétion, mais même dans l'intimité des éléments anatomiques. On connaît des ferments intracellulaires, qui ne sont pas excrétés, mais agissent sur place, au sein même des tissus. A tel point que « la plupart des phénomènes chimiques dont les cellules sont le siège apparaissent maintenant comme dûs à des diastases qui, formées dans le cytoplasma, y restent incluses et y manifestent leur activité. » (Gley.)

Le nombre des endoenzymes actuellement connus est déjà considérable (endoenzymes amylolytiques, glycolytiques, lipolytiques, protéolytiques). On a aussi découvert, dans un grand nombre de liquides animaux et végétaux des *peroxydases*, c'est-à-dire des agents qui « décomposent l'eau oxygénée avec dégagement d'oxygène actif, susceptible d'oxyder des corps présents dans la solution. »

C'est ici le lieu de citer les *peroxydases du lait* (travaux de Dupouy, 1897 ; de Raudnitz, 1898 ; de Marfan, Gillet et Weill-Hallé (1) ; de Weill, Gardère et Bocca (2), etc...).

En résumé, il est actuellement démontré qu'il existe, d'une part, des diastases agissant dans le tube digestif ; et d'autre part, des diastases agissant dans l'intimité des éléments anatomiques.

Les produits diastasiques qui ont pu être extraits, — à l'état impur d'ailleurs — se présentent sous la

(1) MARFAN, Traité de l'allaitement, Masson éditeur, 1920.

(2) WEILL, GARDÈRE & BOCCA, Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 7 Juin 1921.

forme d'une poudre blanche ou grisâtre, amorphe, soluble lentement dans l'eau froide, nettement soluble à chaud. Leurs solutions aqueuses précipitent plus ou moins lorsqu'on les additionne d'alcool ou lorsqu'on les sature avec certains sels neutres (sulfates de soude, magnésie, ammoniacale). Elles précipitent également, sous forme d'un coagulum, lorsqu'on les chauffe aux environs de 70°.

En ce qui concerne la nature chimique des diastases des recherches ont été faites, en particulier par Osborne et Wroblevski. Mais ces deux auteurs ne sont pas arrivés à résoudre le problème d'une façon rigoureuse.

« Les diastases ne sont donc pas des individus chimiques définis, et l'on ne sait rien sur la nature chimique de ces corps, sinon la réaction spéciale que chacun d'eux peut accomplir et qui seule le définit. » (Lambling.)

Toutefois, certains auteurs (Denigès, enseignement oral, Bordeaux 1919-20) admettent, au point de vue biologique, que la partie essentielle des diastases comprend :

1° Une complémentaire principale ou-vecitrice ou spécifique, appelée par Bertrand codiastase ou coferment. Cette complémentaire paraît constituée par des sels de manganèse, fer, cuivre, vanadium ou cerium dans les diastases oxydantes. Il y a du calcium dans la complémentaire des diastases coagulantes, du magnésium dans celles des albuminoïdes.

2° Une complémentaire activante secondaire, non spécifique. Tels sont les alcalis ou les sels à réaction

alcaline pour les diastases oxydantes, les acides pour les diastases hydratantes, le chlorure de sodium pour l'invertine.

3° Une complémentaire adjuvante, presque constante, mais non rigoureusement indispensable, et qui est une substance colloïdale.. C'est grâce aux micelles, fixatrices par adsorption, de la complémentaire adjuvante, que la complémentaire vectrice est considérablement augmentée dans sa surface d'action. Mais c'est aussi par elles (phénomène de coagulation) que les diastases naturelles sont vulnérables à la chaleur.

Malgré ce que nous venons de dire, il est impossible actuellement de définir rigoureusement la composition chimique des diastases.

Par contre, ces substances ont été étudiées avec succès au double point de vue de leurs actions et de leurs propriétés. Parmi ces dernières, il en est quelques unes tout à fait spéciales et fondamentales :

1° *Toutes les diastases sont influencées dans le même sens par les variations de la température.* Il existe pour l'action diastasique une température optima, vers 40°, et une température maxima variant un peu suivant la diastase considérée et les conditions de l'expérience, mais ne dépassant guère 70°. En tout cas, toute diastase est détruite par une température de 100°.

2° *La quantité de diastase nécessaire à la transformation d'une certaine substance n'est nullement en rapport avec la quantité de matière à transformer.*

Ce fait avait été déjà mis en lumière par Payen et Persoz (une partie, en poids, de leur diastase pouvait,

en quelques minutes, liquéfier 2.000 parties d'empois d'amidon). Depuis il a été démontré de même que : une partie d'invertine peut déboubler 200.000 parties de saccharose ; une partie en poids de la diastase de la présure peut coaguler plus de 400.000 parties de caséine.

3° *L'action diastasique est génée par les produits même de cette action.* En d'autres termes, les réactions chimiques produites par ces agents s'arrêtent lorsqu'elles ont réalisé un certain état d'équilibre. C'est ce que les biologistes expriment en disant que les diastases sont soumises à la *loi des limites* : lorsqu'une diastase agit sur une substance qu'elle peut transformer, elle atteint plus ou moins rapidement une limite dans la proportion du corps transformé, limite qui n'est ensuite dépassée qu'avec une extrême lenteur, toujours très faiblement, mais qui est indépendante, comme valeur, de la quantité du ferment.

Les actions diastasiques sont analogues en cela à beaucoup de réactions chimiques plus connues ; telle est par exemple l'éthérification d'un alcool par un acide. Dans ce cas, « l'expérience montre que si on laisse les produits en présence et la réaction se poursuivre, l'éthérification n'est jamais complète. C'est qu'en effet, à mesure qu'il se produit de l'éther et de l'eau, une nouvelle réaction commence à s'amorcer. » (Pozzi-Escot) (1). Il en est de même de l'action diastasique, dans laquelle l'état d'équilibre n'est en réalité que la résultante de deux réactions contraires dont les

(1) Pozzi-Escot, Précis de physico-chimie-médicale et biologique, page 103. Paris, Vigot, 1918.

vitesses en ce point se font équilibre. Nous dirons donc que les diastases produisent des réactions limitées.

4° *Les diastases ne se détruisent pas en agissant.* Ce caractère important a été démontré par Mayer, à propos de la sucrase. Il s'explique par ce fait que les actions diastasiques connues jusqu'ici s'accompagnent d'un dégagement de chaleur. Voici ce que dit à ce propos Em. Duclaux : « Elles sont, il est vrai, assez faiblement exothermiques en général; mais, si peu qu'elles le soient, elles n'exigent aucune dépense extérieure, aucune décomposition du corps qui les produit; c'est le corps qui les subit qui les alimente seul, et il suffit qu'elles soient amorcées pour qu'elles continuent. »

Or, les physiiciens et les chimistes nous ont appris à connaître des corps qui possèdent précisément les propriétés fondamentales des diastases, que nous venons d'exposer. « Un grand nombre de substances bien définies au point de vue chimique, dit Pozzi-Escot, acquièrent des propriétés tout à fait identiques aux propriétés diastasiques quand on leur communique l'état colloïdal. » Ainsi, une solution colloïdale de platine contenant un 300^e de milligramme de métal par litre, possède la propriété de décomposer l'eau oxygénée. Or, cette propriété diminue sous l'action de la chaleur à partir de 60°, comme une action diastatique. De même, elle est supprimée par l'effet de certaines substances (acide cyanhydrique, cyanure de mercure, iode) qui suspendent également l'activité des ferments.

D'autres métaux en solution colloïdale se comportent de même. On sait également que les sels de manganèse, à l'état de traces, agissent comme les oxydases. Il existe donc des corps inorganiques qui, dans certaines conditions (état colloïdal) agissent comme des ferments et possèdent des propriétés analogues à celles des dits ferments (sensibilité à la chaleur, disproportion entre la masse de la substance active et la masse de matière à transformer). Et les corps de cette catégorie sont appelés des *catalyseurs*. D'autre part, il est admis que les diastases ont toutes un état colloïdal, au même titre que les éléments constitutants des tissus vivants (protoplasma, noyaux, liquides organiques).

[Au reste, la structure colloïdale est une nécessité pour l'être vivant, pour trois raisons essentielles : insolubilisation des cellules vivantes vis-à-vis de l'eau ; élasticité, pour leur permettre de résister aux agents extérieurs ; hémiperméabilité, pour leur permettre de fonctionner comme un filtre électif vis-à-vis des substances qu'elles absorbent] (Denigès, enseignement oral).

De ce que nous venons de dire, il résulte que, par suite d'un état physique commun et de propriétés communes aux catalyseurs minéraux et aux diastases, nous sommes amenés à considérer ces dernières comme des agents de *catalyse biologique*. Elles répondent, en effet, à la définition du catalyseur donnée par Denigès : « Un corps ou un système de corps qui, à très faible masse, et sans intervenir dans les produits définitifs d'une réaction, et sans changer,

quand cette réaction est terminée, de nature ni de quantité, rend rapidement appréciable cette réaction. Celle-ci se produirait bien à la longue sans lui, mais à une température beaucoup plus élevée. »

L'action thérapeutique des diastases tissulaires, que nous étudierons plus loin, confirmera cette façon de voir.

CHAPITRE II.

Existe-t-il des diastases ou catalyseurs de synthèse ?

Comment les mettre en évidence ?

Nous avons vu que les phénomènes de catabolisme sont dûs à l'action des diastases analysantes. Mais la nutrition comprend en outre ce que les physiologistes appellent l'anabolisme ou assimilation.

Or, la question se pose de savoir à quoi sont dûs ces phénomènes d'anabolisme, qui constituent le terme ultime de la nutrition. Em. Duclaux, le premier, avait émis l'hypothèse de l'existence de diastases de recomposition. Voici ce qu'il dit à propos de la diastase de la fermentation alcoolique, étudiée par Büchner : « E. Büchner a montré que dans la cellule de levure la fonction de ferment alcoolique, qui semblait être si caractéristique, appartenait à une sécrétion de la levure, capable de disloquer le sucre en dehors de la cellule dont elle provenait. Par là, on voit que chacune des propriétés, dites vitales, passe

peu à peu à l'état de propirété chimique, pouvant fonctionner et être étudiée à part. Cela ne supprime pas la vie ni la cellule; cela permet de les disséquer et de les mieux comprendre.....

..... Cette dislocation du sucre en alcool et acide carbonique est trop exothermique pour qu'elle puisse avoir son action inverse. Mais il y a peut-être des actions de décomposition dégageant moins de chaleur et aboutissant à des états d'équilibre réversible. De sorte que, théoriquement, à côté des diastases de décomposition, nous sommes obligés de prévoir des diastases de recomposition ». (1)

Mais ces diastases de recomposition, ou plutôt ces catalyseurs biologiques de synthèse existent-ils réellement ?

Nous savons que, parmi les diastases analysantes dont nous avons parlé plus haut, un certain nombre sont à action réversible, c'est-à-dire qu'elles sont capables de réaliser des reconstructions moléculaires, des actions de synthèse. Ainsi, certaines diastases hydrolisant les sucres peuvent reconstituer ces corps par combinaison des produits de leur hydrolyse. Ce fait a été établi par Bourquelot (1) et ses élèves (1911-16).

Cette réversibilité d'action avait déjà été soupçonnée par un chimiste anglais, Croft Hill (1898), en ce qui concerne les amylases : il essaya de reproduire synthétiquement le maltose à l'aide de la maltase, et obtint un isomère du maltose, un isomaltose.

(1) E. DUCLAUX, *Traité de microbiologie*, Paris, 1899, t. II, p. 16.

(2) BOURQUELOT, cité par GLEY in *Traité élémentaire de physiologie*, 5^e édition, Paris. J.-B. BAILLIÈRE, 1920, tome I, p. 93.

Donc, la réversibilité d'action est un fait pour les diastases hydrolysantes, qui deviennent ainsi des diastases *déshydratantes*.

De même, il apparaît nettement que les oxydases ont une action réductrice du fait même de leur action oxydante, puisqu'elles empruntent l'oxygène de l'air (réduction) pour le transporter sur un autre corps (oxydation). Nous dirons que ce sont des diastases *oxydo-réductrices* (Abelous et Aloy).

De même encore, la réversibilité d'action de certaines diastases a été démontrée, en ce qui concerne les graisses, par Pottevin et par G. Bertrand : de la poudre de pancréas, desséchée au préalable par l'alcool-éther, ajoutée à un mélange de glycérine et acides gras, a reconstitué une graisse neutre.

Ce sont bien là des actions diastasiques de synthèse.

Mais, pour ce qui est des albuminoïdes, la synthèse de ces composés n'a pû être réalisée *in vitro*. Le seul résultat obtenu jusqu'ici est le suivant : Lorsqu'on ajoute à une solution concentrée d'albumoses des solutions de pepsine ou de trypsine, il se précipite une matière que l'on a désignée sous le nom de *plastèine* (Sawjalow) (1), et qui, pour plusieurs physiologistes, consisterait soit dans la matière albuminoïde originelle, soit en des isomères. Mais la nature réelle de la plastèine ne peut pas être considérée comme établie.

De sorte que nous sommes amenés à cette conclusion : par des expériences effectuées *in vitro*, les

(1) SAWJALOW. Cité par KALABOUKOFF, in *Biologie Médicale*, n° 7, Août-Septembre 1909.

physiologistes ont pû arriver à réaliser la synthèse des sucres et des graisses. Mais en ce qui concerne les albuminoïdes, éléments constitutants de la plupart des tissus anatomiques, les résultats obtenus *in vitro* n'ont pas démontré la possibilité d'une action diastasique de synthèse.

Or, ce n'est point là une raison suffisante pour nier la réalité de ce phénomène assurément complexe. Il est, au contraire, plausible d'admettre que, si la synthèse de ces composés n'a pû être obtenue *in vitro*, c'est sans doute parce que cette action diastasique nécessite l'intervention d'une forme d'énergie qu'il ne nous est pas possible de mettre en œuvre, dans l'état actuel de nos connaissances. Nous savons, en effet, que l'énergie thermique, qui est celle couramment employée dans les laboratoires, est inutilisable pour la matière vivante, la chaleur étant pour les êtres vivants un véritable excrétum (Chauveau).

De même, peut on dire, que l'action diastasique de décomposition est exothermique (c'est-à-dire qu'elle libère une certaine quantité d'énergie), de même l'action catalytique de synthèse doit être endothermique ou mieux endoénergétique (c'est-à-dire qu'elle absorbe une certaine quantité d'énergie). « Il est possible, écrit Lambling (1), que les diastases opèrent des synthèses analogues à celles de la granulation chlorophyllienne. Mais, de même que cette dernière doit emprunter à la radiation solaire l'énergie nécessaire à son travail de synthèse, de même ces diastases

(1) LAMBLING, cité par GLEY, in *Traité élémentaire de Physiologie*, tome I, p. 94.

doivent demander à des opérations exothermiques concomittantes l'énergie dont elles ont besoin ». En fait, on a montré dans cet ordre d'idées (Abelous et Ribaut), que du tissu rénal (finement broyé et macéré dans une solution de fluorure de sodium à 2 pour 100, pour supprimer la vie des cellules) réalise parfaitement la synthèse de l'acide hippurique, non pas au moyen du glyocolle et de l'acide benzoïque (opération que l'on sait être effectuée par les cellules rénales vivantes), mais au moyen du glyocolle et de l'alcool benzylique. C'est sans doute que ce dernier alcool, en s'oxydant pour donner de l'acide benzoïque, libère par cela même une certaine quantité d'énergie qui paraît être utilisée pour la synthèse concomittante.

En somme, il semble bien que l'échec de la synthèse des albuminoïdes *in vitro* soit attribuable à l'impossibilité de mettre en œuvre une certaine forme d'énergie, que nous ne pouvons reproduire.

Mais (et c'est là l'originalité première des travaux de M. Maignon), il est permis de penser que, *in vivo*, cette action catalytique de synthèse peut être réalisée par ces diastases de recombposition qu'avait prévues Duclaux. En effet, « dans l'organisme vivant, les sources d'énergie abondent, car il y a constamment destruction de potentiel chimique (1) par hydrolyse ou oxydation. Ces sources d'énergie sont en outre nécessairement adaptées aux diastases qui les utilisent ». (F. Maignon).

(1) On donne le nom de potentiel chimique à l'énergie contenue dans des composés chimiques et susceptible d'être libérée dans une réaction. (Pozzi-Escot).

Guidé par ces idées, M. Maignon a d'abord extrait en bloc les diastases tissulaires des divers organes animaux par une méthode qui sera exposée plus loin. Puis, il a cherché à vérifier, par voie indirecte, in vivo, l'existence des catalyseurs biologiques de synthèse. A cet effet, il a d'abord expérimenté l'action des diastases tissulaires sur des animaux atteints d'insuffisances organiques manifestes. Pour lui, en effet, l'insuffisance fonctionnelle d'un organe serait liée à une insuffisance nutritive qui serait elle-même la conséquence d'une déficience des catalyseurs biologiques de synthèse. De sorte que, théoriquement, l'introduction dans un organisme malade de ces agents empruntés à l'organe similaire d'un sujet sain devrait relever immédiatement l'activité nutritive et fonctionnelle de l'organe frappé d'insuffisance.

Or, la pratique a — dans un grand nombre de cas — confirmé la théorie. C'est alors que, encouragé par les succès indiscutables obtenus chez les animaux, M. Maignon a préconisé l'introduction en médecine humaine de cette nouvelle thérapeutique, *l'organo-zymothérapie* (ou thérapeutique basée sur l'emploi de ferments retirés des organes).

C'est ainsi qu'il nous a été donné, pendant le semestre d'hiver 1921-22, d'observer les malades traités par cette méthode dans le service de M. le Professeur TEISSIER, à l'Hôtel-Dieu, et de constater les résultats thérapeutiques obtenus.

Mais, comment isoler ces diastases tissulaires et quel est leur mode d'emploi ? C'est ce que nous allons

étudier maintenant. Après quoi nous examinerons les résultats obtenus et nous discuterons l'interprétation que l'on doit en faire.

CHAPITRE III.

Réalisation du plan expérimental de M. Maignon.

A. — *Extraction des diastases tissulaires et leur mode d'emploi.*

Les chimistes, lorsqu'ils veulent isoler un corps déterminé, se basent sur des propriétés connues de ce corps ou de ses éléments constitutants.

De même, les modes d'extraction des diastases mis en œuvre par les physiologistes reposent sur ce que ces substances sont précipitables par l'alcool de leurs solutions aqueuses (Lintner) ou sur la propriété qu'elles possèdent d'être entraînées par certains précipités dont on détermine la formation au sein des liquides renfermant des diastases (Cohnheim). Dans tous les cas, le produit que l'on obtient est impur; il renferme des matières étrangères, surtout des albuminoïdes ou des hydrates de carbone, qui sont précipités ou entraînés de la même façon que la diastase.

Parmi les procédés employés jusqu'ici nous citerons les suivants (1) :

(1) Ces procédés sont exposés en détail dans la thèse de KIN-LI-Pin (Lyon 1921-1922).

1° En premier lieu les procédés de Cohnheim (1863) et de Lintner (1886), dont nous venons d'énoncer le principe.

2° Le *procédé de Wroblevski*, basé sur la propriété que possèdent les ferments solubles d'être précipités de leurs solutions quand on sature celles-ci avec certains sels neutres (sulfate de magnésie). L'auteur de la méthode l'utilisa, en 1898, pour l'extraction du ferment du malt.

3° Le *procédé de A. Lebedeff* (1). Il consiste, dans sa forme première, en une simple macération dans l'eau chloroformée de la levure desséchée. Il fut utilisé par Lebedeff, en 1902, pour l'extraction de la zymase alcoolique de la levure de bière.

C'est ce dernier procédé qui a été adopté par M. Maignon pour l'extraction des diastases tissulaires. Il l'a appliqué aux organes animaux de la façon suivante : « Les tissus, réduits à l'état de pulpe, sont desséchés rapidement dans le vide sulfurique à base température, puis finement pulvérisés. La poudre ainsi obtenue est mise à macérer pendant une heure dans trois parties d'eau chloroformée froide. Le filtrat est ensuite coagulé par l'alcool-éther. Le précipité obtenu, séparé par filtration, est desséché à l'étuve à 38° ; il contient un mélange d'albuminoïdes et de diastases. Après pulvérisation, il est repris par l'eau de façon à dissoudre les diastases, qui sont de nouveau précipitées par l'alcool-éther. Puis elles sont recueillies sur un filtre. La masse

(1) LEBEDEF, cité par F. MAIGNON in *C. R. Acad. des Sciences*. Paris 1922.

pâteuse obtenue est étalée et desséchée à l'étuve à 38°.

On obtient ainsi une masse brune, friable, d'aspect résineux, qui donne au mortier une poudre très fine, d'un gris jaunâtre. Cette poudre est reprise par l'eau et précipitée une seconde fois par l'alcool-éther, dans le but de la purifier ».

La substance ainsi obtenue paraît ne contenir que des diastases ; en effet :

1°) Elle agit à doses infinitésimales ;

2°) Elle perd toutes ses propriétés par l'ébullition ;

3°) Sa solution aqueuse ne donne pas la réaction du biuret, caractéristique des albuminoïdes.

Mais il est bien évident que ce produit renferme la totalité des diastases tissulaires, aussi bien analysantes que synthétisantes, si ces dernières existent réellement.

La quantité de poudre fournie par les tissus soumis au traitement que nous venons d'exposer est assez variable suivant les organes, et même suivant les sujets auxquels on s'adresse ; néanmoins, elle est en moyenne de 0 gr. 50 à 1 gr. par kilogramme de tissus.

Après les opérations précédentes, le produit obtenu est dialysé contre l'eau courante pendant deux heures pour enlever les traces de cristalloïdes précipitables par l'alcool qu'il pourrait contenir.

Pour ses recherches expérimentales qui ont précédé l'emploi des diastases tissulaires en médecine humaine, M. Maignon a utilisé non pas la poudre ci-

dessus, mais une solution aqueuse de ce produit, après l'avoir additionnée d'eau salée concentrée, de façon à l'amener à contenir 7 pour 1000 de chlorure de sodium et 1/2 milligramme de diastase par centimètre cube. Après stérilisation aux rayons ultra-violets (1), cette solution, parfaitement limpide et incolore, est mise en ampoules de 2 cc., contenant chacune 1 mmgr. de diastases. Elle a été employée en injections sous-cutanées, intramusculaires ou intra-veineuses, sans jamais donner lieu à aucune réaction locale ou générale.

Par la suite, M. Maignon a expérimenté avec la poudre en ingestion et a obtenu les mêmes résultats qu'avec la solution. Dès lors, il a préparé des comprimés, dosés à 1 milligramme, qu'il administre par voie digestive, au taux de 1 à 2 par jour.

(1). L'exposition de courte durée aux rayons ultra-violets ne semble pas exercer une action destructive appréciable sur les diastases; la recherche des ferments analysants dans le liquide des ampoules a toujours été positive. (F. MAIGNON).

B. — *Résultats thérapeutiques ;
leur interprétation.*

M. Maignon a extrait des diastases tissulaires de de la plupart des organes : foie, pancréas, estomac, intestins, thyroïde, hypophyse, surrénale ovaire, testicule, cœur, muscles, cerveau, rate, sang, poumon. Après quoi il en a étudié l'action sur des animaux sains. Quelle que soit la dose employée, il n'a jamais constaté aucun trouble fonctionnel, aucune modification de la nutrition, aucun phénomène toxique. C'est ainsi que l'injection de diastases cardiaques ou pancréatiques, même à dose massive, dans les veines de chiens sains, n'a jamais été suivie d'aucune modification de la tension artérielle, des contractions cardiaques, ni de la sécrétion pancréatique.

Ayant démontré par là l'innocuité des diastases tissulaires, M. Maignon a expérimenté leur action sur des animaux atteints d'insuffisances fonctionnelles manifestes. Il rapporte l'exemple d'un chien en état d'intoxication azotée à la suite d'une alimentation exclusive de caséine pendant huit jours, et qui présentait un coefficient respiratoire de 0,508 et un coefficient azoturique très bas (0,78). Or, sous l'influence d'une injection de diastases hépatiques, le rapport de l'azote uréique à l'azote total s'éleva à 0,97, en même temps que les combustions étaient nettement augmentées : le coefficient respiratoire atteignit 0,679.

Le traitement ayant été suspendu, le coefficient azoturique retombait, au bout de quatre jours, à 0,78

et le coefficient respiratoire à 0,600. Les modifications profondes de la nutrition observées dans cette expérience sont donc bien imputables à l'action des diastases. Et ce fait vient à l'appui de l'hypothèse, exposée plus haut, d'après laquelle les diastases tissulaires agiraient comme des catalyseurs dans les phénomènes de la nutrition.

Et cette même hypothèse nous expliquerait pourquoi les diastases de M. Maignon sont sans action sur les sujets sains.

Nous savons en effet que « l'intensité des phénomènes chimiques de la nutrition est liée non pas à l'abondance des matériaux ou agents nutritifs, mais uniquement aux besoins physiologiques de l'organisme. »

Chez des chiens encore, l'auteur de cette méthode thérapeutique a obtenu, par l'administration de diastases hépatiques et thyroïdiennes, la guérison de plusieurs cas d'affections cutanées (eczémas), qui avaient résisté à tous les traitements antérieurs. Enfin, il déclare avoir enregistré de nombreux succès chez des chiens présentant des troubles digestifs, rénaux ou pulmonaires, au moyen des diastases extraites de ces divers organes ou appareils.

Convaincu d'une part de l'innocuité du traitement diastasique, et d'autre part de son efficacité dans certains états pathologiques, M. Maignon a fait administrer des diastases tissulaires à des malades atteints d'affections très diverses.

Ce traitement est institué, actuellement, sous forme de comprimés contenant chacun 1 milligramme de

diastases, à prendre à la dose de 1 à 2 par jour, le matin de préférence.

Voici, exposés succinctement, et classés d'après la fonction des organes, quelques-uns des résultats qui ont été obtenus :

1° ORGANES A SÉCRÉTION INTERNE

Les diastases d'hypophyse, surrénale, ovaire, thyroïde, ont agi sur l'état fonctionnel d'une façon plus nette et plus constante que l'opothérapie. En outre, on n'a jamais observé de phénomènes toxiques ou hyperfonctionnels.

a) *Hypophyse*. — Comme exemples des résultats obtenus par la zymothérapie hypophysaire, nous citerons deux malades :

Dans le premier cas, il s'agissait d'une jeune fille de 18 ans atteinte d'infantilisme et présentant des crises d'asthme. Après administration de 4 milligrammes de diastases hypophysaires, les crises d'asthme s'espacèrent (une par mois environ) et on remarqua qu'elles devenaient plus légères.

Peu après l'état général s'améliorait. Les règles firent leur apparition deux mois après le début du traitement. Depuis, elles sont revenues régulièrement à 20 jours d'intervalle.

Il est à remarquer que, sous l'influence des diastases hypophysaires les crises d'asthme ne disparaissaient qu'au bout d'une heure et demie, alors que le même résultat était obtenu en cinq minutes avec l'adrénaline. C'est une preuve que les diastases n'agissent pas par elles-mêmes, mais par une action

indirecte sur la glande, dont elle réveillent l'activité, provoquant ainsi la sécrétion d'adrénaline ou d'une substance capable, comme cette dernière, d'enrayer la crise.

Le deuxième malade était un acromégale qui présentait une polyurie de 6 litres en 24 heures, et dont la diurèse tomba rapidement à 3 litres par l'emploi des diastases d'hypophyse. (L'observation de ce malade sera publiée en détail ultérieurement).

b) *Surrénale*. — Nous citerons ici, résumée, une observation que nous avons recueillie dans le service de M. le Professeur Teissier.

Fo..., 42 ans, Salle B. Teissier.

Troubles gastro-intestinaux : constipation avec débâcles diarrhéiques tous les deux ou trois jours. Etat asthénique.

Entre le 24 mars 1922.

Comme elle présente des signes d'insuffisance hépatique (crise hémoclasique digestive) on commence par administrer à la malade des diastases de foie, à dater du 2 avril.

Le 20 avril, on constate une amélioration caractérisée par la disparition des crises douloureuses abdominales. Mais le poids reste stationnaire et l'appétit est déficient.

Le 22 avril, comme la crise hémoclasique est devenue négative depuis plusieurs jours, on supprime les diastases de foie.

Le 3 mai, réapparition des troubles gastro-intestinaux.

Le 6 mai, reprise des diastases hépatiques.

Le 19 mai, persistance de l'inappétence. Nausées, sans vomissements. Amaigrissement de 2 kgs. Asthénie; état lipothymique. T. A. : 10/5.

On supprime les diastases de foie, et on commence à faire prendre des diastases de surrénale.

Le 24 mai, l'état général est meilleur. La tension artérielle est remontée à 11,5/6,5. La malade se sent plus forte.

Le 25 mai, la malade a pu se lever pendant une heure et demie. Les malaises qu'elle accusait (vertiges, lipothymies) ont disparu.

Le lendemain, l'amélioration persiste. L'appétit est revenu. La malade se sent plus forte. On continue le traitement jusqu'au 16 juin. A cette date, l'amélioration est manifeste.

On a utilisé les diastases *d'ovaire* dans quelques cas de troubles de la ménopause ; les malades ont vu disparaître très rapidement leurs malaises : bouffées de chaleur, troubles vaso-moteurs.

Enfin, on a noté une amélioration réelle, au point de vue fonctionnel, dans un certain nombre de cas de rhumatisme chronique, accompagné de léger goître, par l'emploi des *diastases thyroïdiennes*.

Un peu plus haut, nous avons comparé les effets des diastases et ceux de l'opothérapie. Qu'est-ce donc qui différencie ces deux modes de traitement ? L'opothérapie apporte à l'organisme des produits de sécrétion interne tout préparés. L'organozymothérapie, par l'apport d'agents catalytiques, permet à l'organe insuffisant de sécréter les hormones qui lui faisaient défaut..

Pour mieux nous faire comprendre, nous nous permettrons d'établir ici un parallèle entre le sujet qui nous intéresse et ce qui se passe dans la vaccination : alors que la sérothérapie apporte à l'organisme des anticorps tout préparés, la vaccination consiste à provoquer, dans ce même organisme, la formation de ces anticorps qui constitueront ses

moyens de défense. D'après ce que nous venons de dire, on peut considérer que l'opothérapie est à l'organozymothérapie ce que la sérothérapie est à la vaccination. Cela sans préjuger aucunement, bien entendu, de la nature des diastases ni des anticorps.

2° AUTRES ORGANES

A) *Foie.* — Dès résultats très intéressants ont été obtenus en clinique par l'emploi des *diastases de foie*, dans de nombreux cas d'insuffisance hépatique. Cette branche de l'organo-zymothérapie a été étudiée par King-Li-Pin (1), dans sa thèse de doctorat, au point de vue de son influence sur l'évolution de certains signes d'insuffisance hépatique : glycosurie phloridzique, crise hémoclasique digestive provoquée. Les deux observations qui vont suivre ont été extraites de ce travail.

OBSERVATION I.

Ro..., sellier, 42 ans, Salle St-Augustin.

Mal comital. Scorbut.

Entré le 19 octobre 1921.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Pas de maladie d'enfance, ni hémophilie, ni intoxication. Pas d'éthylisme.

Depuis quatre mois, le malade fait sa cuisine lui-même, use rarement d'aliments frais. L'affection actuelle a débuté il y a cinq à six semaines par des douleurs dans les membres

(1) KING-LI-PIN : Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon 1921-1922.

inférieurs ; marche plus aigüe depuis une quinzaine de jours.

Son mal comitial a commencé vers 36 ans.

Examen à l'entrée. — Pâleur très accusée de la face. Purpura des membres inférieurs et du membre supérieur gauche. Lésions gingivales très accusées. Oedèmes et ulcérations de la voûte.

Foie un peu gros. Pas d'albuminurie. Tension artérielle 95/55.

Les épreuves du laboratoire démontrent de l'insuffisance hépatique.

I. — Glycosurie phloridzique négative (5 novembre).

Verres N ^{os}	I	II	III	IV	V
	—	+	+	—	—
	(faible)		(faible)		

II. — Hémoclasie digestive positive (10 novembre).

Tension artérielle : avant, 95/55 ; après, 85/50.

Globules blancs : avant, 5.000 ; après, 3.700.

Le 25 novembre, on donne au malade, en même temps que son traitement approprié du scorbut, une ampoule de 1 milligramme de diastases hépatiques par jour, en ingestion.

Le 12 décembre, la glycosurie phloridzique devient positive :

Verres N ^{os}	I	II	III	IV	V
	+	+	+	—	—

Mais il y a persistance de la crise hémoclasique.

Le 5 janvier 1922, c'est-à-dire après quarante jours de traitement : disparition de la crise hémoclasique :

Tension artérielle : avant, 105/75 ; après, 105/75.

Globules blancs : avant, 5.060 ; après : 5.125.

L'analyse d'urine, faite le même jour, montre un rapport azoturique très élevé :

Urée par litre.....	11 gr.
Azote total.....	5.34 gr.
Rapport azoturique.....	0,94.

Le 28 février 1922, l'amélioration s'est maintenue :

I. — La glycosurie phloridzique est toujours positive :

Verres N ^{os}	I	II	III	IV	V
	+	+	+	—	—

II. — L'hémoclasie alimentaire est toujours négative :

Tension artérielle : avant, 130/80; après, 130/80.

Globules blancs : avant : 4.062; après : 4.075.

OBSERVATION II.

Dif..., ouvrier, 50 ans, Salle St-Augustin.

Bacillose; forme bronchitique.

Entre le 16 février 1922.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Pas de maladies dans l'enfance. Fièvres paludéennes à Madagascar et en Algérie en 1895. Chancre mou avec bubon. Ethylisme avoué. Était sujet aux bronchites. Avait, depuis trois hivers, des accès d'étouffement. Vient à l'hôpital pour cette raison.

Examen à l'entrée. — Appareil pulmonaire : ronchus et sibilances généralisées; respiration emphysémateuse dans toute l'étendue du champ pulmonaire. Foyer de râles fins au poumon droit.

Rien aux autres appareils.

Mais les épreuves du laboratoire révèlent un foie nettement défaillant.

I. — Épreuve de la glycosurie phloridzique :

Verres N ^{os}	I	II	III	IV	V
	—	—	—	—	—

II. — Épreuve de la crise hémoclasique digestive provoquée :

Tension artérielle : avant, 155/100; après, 140/90.

Globules blancs : avant, 8.125; après, 6.250.

Le 20 février 1922, on commence le traitement organo-zymothérapique : deux comprimés de diastases hépatiques par jour.

Le 27 février, après une semaine de traitement, la glycosurie phloridzique donne le résultat suivant :

Verres N ^{os}	I	II	III	IV	V
	—	—	+	—	—

Le sucre apparaît au troisième verre. On continue le traitement.

Le 6 mars, après deux semaines de traitement, l'épreuve de la glycosurie phloridzique est devenue franchement positive :

Verres N ^{os}	I	II	III	IV	V
	+	+	+	+	—

La crise hémoclasique digestive a disparu :

Tension artérielle : avant, 170/100; après, 170/100.

Globules blancs : avant, 6.800; après, 7.000.

King-Li-Pin, dans sa thèse, publie dix observations, étudiées au jour le jour, à la suite desquelles il conclut :

« Les diastases tissulaires du foie ont une action heureuse dans les insuffisances hépatiques légères ou latentes, mais elles n'ont pas grande efficacité quand l'organe est anatomiquement lésé.

« Sous l'influence du traitement de certaines insuffisances hépatiques par les diastases tissulaires du foie, on note la réapparition de la glycosurie phloridzique d'abord, et la disparition de la crise hématastique digestive provoquée ensuite.

« Les diastases tissulaires du foie peuvent relever le rapport azoturique dans certains cas. »

B) *Pancréas*. — En ce qui concerne les *diastases pancréatiques*, nous ne possédons pas d'observations cliniques. Mais, M. Maignon rapporte le cas d'un enfant de six ans qui, depuis l'âge de deux ans, présentait des signes d'insuffisance pancréatique : amaigrissement, selles grumeleuses et à odeur aigrelette. L'administration de diastases pancréatiques amena en quelques jours des selles régulières et à odeur normale, avec, par la suite, amélioration de l'état général.

C) *Estomac et Intestin*. — Certains cas d'atonie gastrique ont paru bénéficier réellement du traitement par les *diastases d'estomac*.

Mais, parmi les syndromes digestifs, ce sont surtout les états dyspeptiques qui ont été améliorés par un mélange de diastases : foie, estomac, intestin, pancréas.

Il est certain qu'un certain nombre de malades — présentant l'ensemble symptomatique suivant : perte de l'appétit et des forces, pesanteurs épigastriques, pyrosis, migraines, constipation, — ont été très améliorés par l'administration de diastases « F. E.I.P. », comme les désigne M. Maignon. En ce qui concerne la constipation, le traitement par ces diastases semble avoir agi surtout dans les cas où ce symptôme était sous la dépendance d'insuffisances sécrétoires (bile, suc intestinal).

La constipation (1) dûe à l'atonie intestinale a été traitée avec succès par les *diastases de musculouses lisses*. L'auteur de la méthode thérapeutique étudiée ici cite le cas d'une femme de 58 ans qui ne se rappelait pas être allée à la selle spontanément. Or, cette constipation particulièrement opiniâtre disparut au bout de trois mois de traitement. Ce dernier ayant été suspendu, la constipation s'établit de nouveau ; et la reprise du traitement diastasique en eut raison une seconde fois.

D) *Rein*. — Il nous a été donné d'observer quelques malades traités par les *diastases rénales*. Dans plusieurs cas, cette thérapeutique a été suivie de succès : amélioration rapide de la perméabilité à l'eau, aux sels et à l'urée.

a) *Action sur le volume de l'urine.*

Dans un cas de néphrite interstitielle ancienne, le traitement par les diastases de rein a fait passer en vingt-quatre heures le volume des urines de 700 cc. à 1600 cc. Sur un cardio-rénal chlorurémique avec œdèmes volumineux, l'urine passa en vingt-quatre heures de 700 cc. à 1500 cc. et monta en sept jours à 4400 cc.

b) *Action sur l'élimination des sels.*

Sur le même chlorurémique, le chlorure de sodium de l'urine passa de 6 gr. 43 par litre et 5 gr. 14 en

(1) Au sujet de l'action des diastases intestinales sur la constipation, voir l'article de M. MAIGNON, in : *C. R. des Séances de la Société de Biologie*, 1922. Tome 86, page 937.

vingt-quatre heures à 9 gr. 48 par litre et 41 gr. 75 en vingt-quatre heures.

c) *Action sur l'élimination de l'azote.*

Chez un urémique, les diastases rénales arrêtaient les vomissements en vingt-quatre heures, et diminuèrent la somnolence.

En quinze jours, l'azotémie tomba de 2 gr. 43 à 1 gr. 40, et la constante uréique d'Ambard de 0,90 à 0,33. Sur un autre malade, l'urée sanguine tomba en quinze jours de 1 gr. 60 à 0 gr. 94 avec amélioration considérable de l'état général. La dyspnée disparut, le malade put se lever et sortir.

A titre d'exemples, voici deux observations, ayant trait, la première aux modifications quantitatives, la seconde aux modifications qualitatives de l'urine, sous l'influence de l'administration des diastases tissulaires de rein.

OBSERVATION I.

Lay..., 45 ans, Salle B. Teissier.

Néphrite interstitielle ancienne, d'origine scarlatineuse.

Entre le 14 septembre 1921.

Antécédents. — Rougeole, scarlatine et fièvre typhoïde dans l'enfance. Néoplasme utérin traité par le radium. Fistule vésico-vaginale consécutive.

En juillet 1921, la malade constate que ses jambes enflent et en même temps, elle a des vomissements, de la céphalée, des douleurs lombaires et abdominales. Un médecin consulté constate de l'albuminurie.

A l'entrée. — Douleurs abdominales irradiées dans les lombes, surtout à droite. Yeux saillants. Troubles visuels

(papillons). Céphalées. Tension artérielle 18/10. Présence d'un galop présystolique. Pas de sucre. Gros disque d'albumine dans les urines.

Très mauvais état général. Céphalées extrêmement violentes, insomnie, vomissements. La diurèse est très diminuée : 400 à 800 cc.

A partir du 23 novembre 1921 on administre un comprimé de diastases de foie (en ingestion) et une ampoule de 1 milligramme de diastases de rein (en injection sous-cutanée).

Volume des urines du 16 au 22 novembre :

400, 200, 800, 1.000, 500, 800, 700 cc.

(Le 24 novembre, ayant absorbé seulement 1 milligramme de diastases hépatiques, la malade présente des vomissements biliaires et des selles biliaires).

Volume des urines du 23 novembre et jours suivants :

1.600, 1.000, 1.000, 800, 1.000, 1.700,

1.200, 800, 1.000, 1.500, 1.000, 1.200,

1.200, 1.300, 800 (diarrhée), 1.000, 1.200, 1.100, 1.300,

1.000, 900, 1.000, 800, 1.000,

1.000, 900 cc.

Ce résultat a été obtenu par le seul traitement diastasique, sans adjonction d'aucun diurétique.

En même temps, on note une amélioration considérable de l'état général; la disparition des douleurs lombaires et de la céphalée.

OBSERVATION II.

Il s'agit d'un *brightique chlorurémique, avec œdèmes des membres inférieurs et gros cœur.*

Entre le 24 janvier 1922.

L'analyse des urines est faite le 28 janvier

Volume en 24 heures : 900cc.

Analyse qualitative :	par litre	en 24 heures
Urée	8,75	7,88
Nacl	5,15	4,65
P ₂ O ₅	0,66	0,59
Albumine	0,09	0,08
Glucose	0.	

On commence, le 11 mars, à administrer des diastases de rein en injections hypodermiques (1 milligramme par jour).

Le 14 mars, amélioration nette de l'état général; l'appétit est augmenté.

Le 19 mars, l'amélioration se poursuit : forte augmentation de l'appétit; augmentation notable des forces.

Après 21 jours de traitement, le 31 mars, l'analyse des urines donne les résultats suivants :

Volume en 24 heures : 2.400 cc.

Analyse qualitative :	par litre	en 24 heures
Urée	6,13	14,71
Nacl	9,83	23,39
P ₂ O ₅	0,64	1,54
Albumine	0,09	0,216
Glucose	0.	

En résumé, amélioration très nette de la diurèse, au double point de vue quantitatif et qualitatif. Amélioration considérable de l'état général.

Le malade sort le 3 avril.

E) *Cœur.* — Avec les *diastases cardiaques*, dans quelques cas d'hyposystolie, on a observé une élévation de la tension artérielle, en même temps qu'une augmentation de l'énergie des contractions cardiaques. Par contre les diastases tissulaires de cœur n'ont exercé aucune action modératrice ni régulatrice sur ces mêmes contractions.

Dans les cas de lésions compensées, ce traitement a amené en quinze à vingt jours une diminution nette de la dyspnée d'effort.

F) *Poumon.* — En somme, en ce qui concerne les cas d'insuffisances fonctionnelles que nous venons de passer en revue, le traitement par les diastases tissulaires a déjà fourni des résultats intéressants.

Mais l'efficacité de cette thérapeutique nouvelle a surtout été confirmée par les résultats obtenus dans le traitement de certaines affections des voies respiratoires. Dans les cas, assez nombreux, qu'il nous a été donné d'observer, nous avons été frappés de la grande rapidité avec laquelle certains états pathologiques étaient améliorés sous l'influence des *diastases pulmonaires*. Les effets obtenus concernent à la fois les signes fonctionnels et les signes physiques.

Les diastases tissulaires de poumon n'agissent pas dans les cas de lésions destructives importantes, telles que tuberculose évolutive ou cicatrisée, dilatation bronchique, etc... Il est bien évident, en effet, que l'on que l'on ne peut espérer agir sur des tissus qui

n'existent plus. Mais elles ont une action des plus favorables sur les bronchites, broncho-alvéolites, et même sur la pneumonie. Dans ce dernier cas, l'organisme reprend plus vite le dessus ; il semble que la convalescence soit réellement abrégée.

En outre, même dans certains cas de tuberculose, lorsque cette affection a passé au second plan, et qu'il s'y ajoute un processus aigu, l'état fonctionnel est heureusement modifié par ce fait que les diastases arrivent encore à agir sur les éléments relativement sains, ayant conservé quelque valeur fonctionnelle.

Guidés par ces constatations, nous avons étudié particulièrement la zymothérapie pulmonaire. On trouvera dans le chapitre suivant un certain nombre d'observations concernant des malades traités, avec des résultats variables, par cette thérapeutique nouvelle.

La diversité des résultats obtenus nous permettra précisément de fixer les indications de la zymothérapie.

Demandons-nous maintenant comment on doit interpréter les résultats obtenus. En d'autres termes, *quel est le mode d'action des diastases tissulaires ?*

Nous avons déjà vu que ces produits agissent à dose infinitésimale (1 milligramme), et que le résultat obtenu est constant quelle que soit la dose. Et non seulement les doses massives ne produisent aucun trouble, mais les effets cliniques ne sont pas plus importants que ceux obtenus avec des doses infimes, utilisées en thérapeutique. Dès lors, les produits en question ne sont pas simplement des excitants fonc-

tionnels, aussi actifs seraient-ils, des *hormones*, selon le terme employé maintenant en physiologie. L'opothérapie, en effet, basée sur l'emploi de ces hormones, agit chez le sujet sain en produisant des troubles hyperfonctionnels. Et, sur le malade, la médication opothérapique peut avoir de graves conséquences si elle n'est pas surveillée.

Les diastases tissulaires, au contraire, n'ont jamais provoqué aucun symptôme alarmant. Et, d'autre part, elles sont absolument sans action sur le sujet sain.

Ces différents caractères font écarter définitivement l'idée d'excitants fonctionnels, et envisager ces substances comme des catalyseurs intervenant dans les phénomènes chimiques de la nutrition.

L'organozymothérapie ne prétend pas rétablir l'intégrité anatomique des organes profondément lésés. C'est d'ailleurs ce que confirme la clinique : la cirrhose hépatique, la sclérose rénale, la tuberculose pulmonaire, sont très peu influencées par ce traitement. Mais il est vraisemblable que les catalyseurs biologiques de synthèse permettent le rétablissement de la nutrition normale et influencent ainsi indirectement l'activité fonctionnelle, à condition que les éléments anatomiques ne soient pas détruits, en sorte que les dits catalyseurs puissent rencontrer des éléments encore capables de reprendre leurs fonctions normales.

Au sujet de la signification des résultats obtenus, une objection se présente tout de suite à l'esprit : puisque le produit administré renferme la totalité des diastases tissulaires, comment démontrer que ce sont

les catalyseurs de synthèse qui agissent réellement ? Autrement dit, les résultats thérapeutiques obtenus avec les diastases tissulaires ne peuvent-ils résulter de l'action des diastases analysantes ?

Pour répondre à cette objection, nous avons un argument : *la spécificité d'action des diastases tissulaires*. Le produit retiré — par la méthode exposée plus haut — d'un organe déterminé n'a d'action que sur l'organe similaire du sujet auquel il est administré. Ainsi, la diastase hépatique n'agit que sur le foie, la diastase pulmonaire agit uniquement sur l'appareil broncho-pulmonaire ; et il en est de même pour chacun des organes au sujet desquels nous possédons des faits cliniques.

Cette propriété primordiale, en effet, qu'est la spécificité d'action des diastases tissulaires, ne peut être démontrée par des faits d'expérimentation directe pour la raison — déjà énoncée — que les produits obtenus par M. Maignon n'ont pas d'action sur le sujet sain. On ne peut donc pas plus la mettre en évidence *par voie directe*, que l'on ne peut, en les isolant, mettre en évidence les diastases de synthèse. Sur l'un comme sur l'autre point, ce sont les résultats cliniques qui nous permettent d'affirmer ce que nous avançons.

Les observations que nous rapportons (surrénale, foie, rein, poumon), de même que l'action des diastases de musculature intestinale sur la constipation, démontrent, par la modification des différents signes pathologiques, que les produits utilisés agissent bien sur les fonctions des organes homologues, dans l'or-

ganisme en état de déficience fonctionnelle.

En particulier, l'observation concernant la zymothérapie surrénale nous paraît démonstrative, du fait que cinq jours de traitement ont suffi à amener le relèvement de la tension artérielle et la disparition de l'état lipothymique de la malade.

De même, les modifications considérables de la diurèse, au point de vue quantitatif, et de l'élimination chlorurée et azotée, au point de vue qualitatif, constituent des preuves indiscutables de l'action spécifique des diastases rénales.

En ce qui concerne l'action des diastases hépatiques, les observations de King-Li-Pin (1) — au nombre de dix — démontrent nettement la spécificité d'action des produits utilisés.

Enfin, les modifications rapides des signes physiques et fonctionnels, dans les cas d'affections broncho-pulmonaires que nous avons observés, constituent un argument en faveur de la spécificité d'action des diastases tissulaires.

Or, si les effets obtenus étaient dûs aux diastases analysantes, on ne s'expliquerait pas cette spécificité d'action. En effet, les différentes amylases, lipases, protéases, agissent sur tous les hydrates de carbone, sur toutes les graisses, sur toutes les protéines, quelle que soit leur provenance.

Au contraire, les diastases synthétisantes, et surtout celles qui président à la formation des albuminoïdes, doivent nécessairement posséder une action

(1) KING-LI-PIN, Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon 1921-22.

spécifique, les albumines constitutives du protoplasme, ainsi que les produits de sécrétion, étant nettement distinctes d'un organe à l'autre chez le même sujet.

Dès lors, les résultats cliniques ne peuvent s'expliquer que par l'existence des diastases synthétisantes.

Pour terminer ce chapitre, et en réponse à des critiques qui ont été adressées à l'auteur de la méthode (1), nous ajouterons que la terminologie employée ici (ferments, diastases), ne laisse rien préjuger sur la nature et la constitution des agents en question « du moment que la nature, la constitution et le mode d'action des diastases demeurent inconnus jusqu'à ce jour. La seule signification que peut avoir ce mot *diastase* employé pour désigner ces substances est relative à leur rôle de catalyseurs. » (F. MAIGNON.)

Après ces considérations, nous allons passer en revue les faits cliniques observés en ce qui concerne la zymothérapie pulmonaire.

(1) Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 20 Juin 1922, Discussion de MM. MOREL, POLICARD et HUGOUNENQ, au sujet de deux communications faites l'une par M. MAIGNON, l'autre par MM. MARTIN et BOCCA. (Compte-rendu in *Lyon Médical*, du 25 Novembre 1922.)

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous publions ici XXVI observations, avec tous les détails se rapportant au traitement de certaines affections pulmonaires par les diastases tissulaires de poumon. Ces observations sont de trois ordres ; elles comprennent :

1° En premier lieu les quatre observations complètes publiées par MM. F. Martin et C. Bocca (communication à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, séance du 20 juin 1922, in *Lyon Médical* du 25 novembre 1922). Ce sont les observations I, II, VI et IX.

2° D'autre part des observations extraites de l'article de M. le Docteur Bocca paru dans le *Journal de Médecine de Lyon* du 5 Septembre 1922, (pages 529 et suivantes). Cet article, d'un développement matériellement limité, comporte toutes les observations, résumées, des cas de lésions broncho-pulmonaires

traitées jusqu'à cette date par les diastases tissulaires. L'auteur, du fait de la place restreinte qui lui était réservée, ne pouvait apporter que des observations succinctes, s'il voulait relater l'ensemble de son expérimentation. Nous pensons ainsi renseigner l'auteur anonyme d'un article paru dans le *Journal des Praticiens*, du 21 Octobre 1922 (page 684). Cet auteur qui trouve les observations de M. Bocca insuffisantes comme documentation ne peut, cependant, apporter aucun fait contradictoire, n'ayant pu juger par lui-même de la valeur de cette nouvelle méthode.

3° Enfin nous publions quelques observations inédites de cas nouveaux traités depuis ces publications.

Ceci dit, nous classerons nos observations en deux groupes, selon le plan adopté précisément par M. le Docteur Bocca (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 Sept. 22).

1° Dans le premier groupe se rangeront les cas franchement améliorés par les diastases tissulaires. Ce groupe comprendra des affections le plus souvent aiguës et superficielles de l'appareil broncho-pulmonaire (broncho-alvéolites épisodiques, grippe avec atteinte légère des voies respiratoires, bronchites diffuses, spléno-pneumonie, etc...).

Dans tous les cas où la muqueuse respiratoire était atteinte superficiellement, où les glandes bronchiques étaient troublées dans leurs sécrétions, et où, peut-être les muscles lisses bronchiques étaient aussi atteints, l'action de la diastase peut s'interpréter par une amélioration de la nutrition de ces divers éléments anatomiques, suivie de près par une amélioration fonctionnelle de l'appareil broncho-pulmonaire.

2° Dans un deuxième groupe nous exposerons les cas non influencés par le traitement diastasique. Les malades auxquels se rapportent ces observations présentaient l'un des syndromes suivants :

a) Affections qui, anatomiquement, avaient causé des lésions irréparables (sclérose pulmonaire, dilatation bronchique, emphysème) ;

b) Lésions tuberculeuses, dont l'évolution ne nous a pas paru modifiée par les diastases ;

c) Affections paraissant superficielles, mais compliquées du fait d'un état général trop précaire ;

d) Enfin, nous avons eu l'occasion d'appliquer ce traitement à deux malades qui étaient d'anciens « gazés » de la guerre et réalisaient le syndrome de bronchite chronique (Obs. V et VI du 2^e groupe). Dans ces deux cas, le traitement par les diastases nous a paru inefficace.

En tout cas, même les lésions que nous venons d'énumérer ne contre-indiquent pas l'emploi des diastases pulmonaires. Si l'on n'a pas la prétention de réparer la lésion anatomique ou d'arrêter le cours de l'évolution tuberculeuse, on peut néanmoins espérer agir sur les tissus pulmonaires voisins légèrement atteints.

Cet espoir n'a pas toujours été vain, et si nous avons enregistré des échecs dans la plupart des cas de ce deuxième groupe de faits, nous avons eu parfois des améliorations, en particulier, une diminution nette de l'expectoration, signe paraissant bien traduire une réelle modification dans la nutrition des éléments anatomiques des bronches.

PREMIER GROUPE

OBSERVATION I.

Bou..., 67 ans, Salle B. Teissier.

Splénopneumonie de la base gauche avec légère réaction pleurale. (Pas de Bacilles de Koch dans l'expectoration après homogénéisation).

Début brusque le 19 février 1922 par un point de côté gauche. Entre à l'Hôtel-Dieu le 8 mars.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Rhumatisme articulaire aigu à 14 ans; bronchites fréquentes et rhumes dans l'enfance. Il y a 10 ans, congestion pulmonaire qui dura un mois.

A l'entrée. — Malade dyspnéique; pas de cyanose. Toux et expectoration moyennes. Température, 38°.

Signes physiques : zone submate à la base gauche, avec diminution des vibrations et un souffle aigu aux deux temps, propagé dans l'aisselle. Il existe de la pectoriloquie aphone et de l'égophonie. Ponction exploratrice négative. La respiration est entendue au dessous de la zone soufflante. Dans le poumon droit et dans l'aisselle gauche on entend des ronchus et des sibilances.

La radioscopie montre une base gauche obscure, avec sinus conservé et diminution d'amplitude des mouvements du diaphragme.

On administre les diastases pulmonaires du 9 au 18 mars, à raison de un comprimé de 1 milligramme chaque matin, sans autre médication externe ni interne.

Dès le 10 mars, c'est-à-dire au second jour du traitement, la toux et l'expectoration ont diminué; la malade est moins dyspnéique; elle a mieux dormi.

Les signes physiques se sont déjà considérablement modifiés. Si la submatité persiste, ainsi que la diminution des vibrations (du fait d'une légère atteinte pleurale), par contre le souffle aux deux temps a presque disparu, ainsi que la pectoriloquie aphonie et l'égophonie. On entend très nettement la respiration. Les ronchus et les sibilances ont disparu à droite et à gauche.

Le 12 mars, après trois jours de traitement, la malade a un seul crachat purulent dans les 24 heures; la toux a presque disparu, ne persiste plus que le matin.

La radioscopie montre les mêmes signes que le premier jour.

Le 15 mars, disparition à peu près complète de l'expectoration.

Le 18, suppression du traitement par les diastases.

Le 22, l'expectoration est tarie.

Le 25, l'expectoration est toujours nulle; les signes physiques ont complètement disparu.

La malade sort, ayant repris 4 k. 500 en 15 jours. Elle part complètement guérie, n'ayant pas eu d'autre traitement que 10 comprimés de diastases pulmonaires en 10 jours.

En somme, splénopneumonie non tuberculeuse influencée très favorablement par les diastases pulmonaires dès le second jour du traitement. Rétrocession rapide, dans les jours suivants, des signes fonctionnels et physiques.

OBSERVATION II.

(Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Martin)

Laj..., 25 ans, Salle St-Augustin.

Bronchite aiguë diffuse (Pas de B. de Koch dans les crachats après homogénéisation).

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — A fait il y a cinq ans une chute dans le Rhône;

depuis cette immersion, est sujet aux bronchites, s'enrhume facilement.

A été atteint il y a trois semaines de bronchite aiguë, avec toux et expectoration, mais sans fièvre. Aucune amélioration par les traitements habituels (repos au lit, cataplasmes sinapisés).

C'est alors que le malade est envoyé à l'hôpital.

A l'entrée. — On se trouve en présence d'un homme robuste, toussant et présentant une abondante expectoration muco-purulente. Rien au nez ni à la gorge. Température normale, mais le malade est oppressé.

L'auscultation révèle des ronchus et des sibilances au niveau des deux poumons, dans la zone moyenne et à la base. Rien aux sommets.

On prescrit le traitement diastasique à la dose de deux comprimés par jour pris le matin à jeun, en ingestion.

Dès le lendemain, le malade signale une sensation d'euphorie : il a l'impression « qu'on lui a enlevé un poids de la poitrine ».

Au bout de trois jours, l'auscultation est négative : disparition complète des ronchus et des sibilances.

On cesse le traitement; le malade est gardé huit jours en observation, sans aucune médication; aucun signe ne réapparaît. Le sujet sort guéri.

Comme dans le cas précédent on note une remarquable rapidité dans la rétrocession des signes physiques et fonctionnels.

OBSERVATION III.

Ver... (Observation due à l'obligeance de M. le Docteur Bocca).

Pneumonie double en voie de résolution. (Pas de B. de Koch dans l'expectoration, après homogénéisation).

Le malade est vu au 15^e jour de l'évolution d'une pneumonie, c'est-à-dire déjà en voie de convalescence.

On lui donne 15 comprimés de diastases pulmonaires, à prendre à la dose de 1 par jour. Le malade n'est pas revenu voir son médecin, mais il donne par lettre les renseignements suivants :

Diminution de la toux et de l'expectoration dès le sixième jour. La température tombe rapidement à 37° et s'y maintient. La dyspnée ne disparaît qu'à la fin du traitement, au quinzième jour.

Le malade accuse un bon état général, avec toutefois, persistance de quelques sueurs nocturnes.

Cette observation, sans être aussi probante que les précédentes, donne l'impression qu'on a abrégé la période, toujours trainante, de la convalescence, au point de vue des signes fonctionnels.

OBSERVATION IV.

Mme Ch..., 50 ans. (Observation due à l'obligeance de M. le Docteur Bocca).

Néphrite hypertensive avec albuminurie et œdèmes. Congestion du poumon droit.

Début le 20 mars 1922 par un point de côté à droite, s'accompagnant de dyspnée très marquée et même d'orthopnée.

A l'examen, on diagnostique une bronchite à droite avec ronchus et sibilances dans toute l'étendue du poumon.

Expectoration très abondante, purulente. Ces troubles ne sont pas modifiés par le traitement de la néphrite, ni par la révulsion.

Le 19 avril on commence le traitement par les diastases, à la dose de 1 milligramme par jour en ingestion.

Dès le deuxième jour du traitement, la malade crache

moins, est moins essouffée. L'expectoration est considérablement diminuée (4 crachats par 24 heures), puis à peu près tarie (1 crachat par 24 heures, le matin seulement, pendant une semaine).

Le 26 avril, les signes physiques ont déjà rétrocedé. Le 3 mai, l'auscultation ne révèle rien d'anormal.

Donc, en quinze jours, tous les signes ont disparu. La malade va bien, et part à la campagne, n'ayant plus aucun signe pulmonaire.

OBSERVATION V.

Mme P..., 55 ans. (Observation due à l'obligeance de M. le Docteur Bocca).

Poussée aigue de broncho-alvéolite de la base droite et fièvre. Fléchissement du cœur et oligurie.

La malade est d'abord traitée par la digitale, la théobromine et les cataplasmes sinapisés. Il persiste néanmoins de la dyspnée, s'accompagnant d'une expectoration abondante.

On commence le traitement par les diastases quinze jours environ après la poussée aigue (1 milligramme par jour en ingestion).

Après quinze jours de traitement on note : soulagement très réel au dire de la malade, diminution de l'expectoration, et disparition complète de la toux.

OBSERVATION VI.

Mme B..., 81 ans. (Observation due à l'obligeance de M. le Docteur Martin).

Sclérose pulmonaire diffuse, sans doute de nature tuberculeuse ancienne, non évolutive.

Chaque hiver, la malade fait une poussée de broncho-alvéolite. Pendant l'hiver 1920-21 elle a présenté une poussée qui a duré un mois et demi, avec engouement des bases, courbature et fièvre.

En été 1921, le poumon était indemne de toute atteinte aigue.

La malade est vue en janvier 1922, le lendemain d'une poussée aigue avec frissons et oppression.

A l'auscultation, on entend des sibilances dans toute l'étendue des deux poumons.

On donne des diastases sans aucune autre médication. Dès le soir du premier jour de traitement, la dyspnée diminue et la malade accuse spontanément une sensation de bien-être.

Après trois jours de traitement, les sibilances ont totalement disparu.

Il semble bien que l'on ait assisté ici à l'avortement d'une crise de broncho-alvéolite qui, d'habitude, se prolongeait durant plusieurs semaines.

* L'effet du traitement par les diastases a été rapidement noté, subjectivement par la malade, et objectivement par la disparition des signes physiques.

OBSERVATION VII.

Iss..., 71 ans, Salle B. Teissier.

Sclérose pulmonaire ancienne due à une tuberculose fibreuse, actuellement non évolutive. Poussées successives de broncho-alvéolite subaigue.

La malade entre à l'hôpital le 4 janvier 1922, au cours d'une de ces poussées. ,

A. H. et C. — Deux sœurs mortes dans l'enfance d'affection indéterminée.

A. P. — Rougeole dans l'enfance. Variole vers l'âge de 10 ans. Parait avoir été sujette aux bronchites. Il y a trois

ans, apparition d'une dyspnée presque continuelle, surtout pendant l'hiver.

Examen à l'entrée. — a) Signes fonctionnels : toux et dyspnée marquées. Point de côté à droite. Expectoration muco-purulente visqueuse et abondante (les trois-quarts d'un crachoir en 24 heures). Température oscillant de 38° à 39°.

b) Signes physiques : à droite, sonorité et vibrations augmentées à la base. A l'auscultation, des ronchus et des sibilances, et quelques râles fins, toujours dans la même région. A gauche, quelques sibilances.

On donne des diastases pulmonaires du 5 au 11 février. Au sixième jour du traitement, l'expectoration est presque tarie. En outre, elle est purement muqueuse, alors qu'on prévoyait la ténacité et la longue durée de la bronchorrhée, étant donné l'âge de la malade.

A l'auscultation, le 11 février, on constate la disparition des râles et des sibilances. On cesse le traitement. La malade sort le 14 février; les signes fonctionnels et physiques ont disparu, après 6 jours de traitement.

Ce succès thérapeutique est particulièrement intéressant par la rapidité avec laquelle la bronchorrhée a cédé, malgré l'âge avancé de la malade.

OBSERVATION VIII.

(Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Martin)

Trun..., 68 ans, Salle St-Augustin.

Sclérose pulmonaire diffuse avec poussées de broncho-alvéolite chaque hiver. Hypertrophie du ventricule droit.

Le malade entre au début de janvier 1922 au cours d'une poussée de broncho-alvéolite.

A l'examen, on remarque des signes fonctionnels très accentués : expectoration purulente, nummulaire, très abondante; toux et dyspnée considérables.

On donne aussitôt des diastases tissulaires de poumon. Après trois semaines de traitement, le malade tousse et crache plus facilement. La dyspnée a diminué.

Il part très amélioré à Long-Chêne. A ce moment, l'expectoration est réduite à 2 crachats par jour.

Le malade revient le 15 avril 1922, faisant une nouvelle poussée de broncho-alvéolite (toux, expectoration, dyspnée).

Le traitement par les diastases, repris, amène une rétrocession rapide des symptômes.

Il résulte de cette observation que chaque poussée de broncho-alvéolite a été nettement améliorée par la zymothérapie.

Le malade a succombé par la suite à des accidents d'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION IX.

Bah..., 30 ans, Salle B. Teissier.

Sclérose du sommet gauche. Broncho-alvéolite et corticopleurite de la base droite.

Entrée le 8 mars 1922, avec le tableau clinique suivant :

a) Signes fonctionnels : Dyspnée modérée; point de côté; toux fréquente, surtout matinale; expectoration muco-purulente assez abondante et adhérente. Température : 38°.

b) Signes physiques : à la base droite, submatité, râles humides et frottements pleuraux. Au sommet gauche : craquements.

Pas de B. de Koch dans l'expectoration, après homogénéisation.

Le traitement est commencé le 9 mars 1922, à la dose de 1 milligramme en ingestion.

Au sixième jour, le 15 mars, il y a diminution nette de la toux, de la dyspnée et de l'expectoration.

Le 17 mars, l'expectoration est presque tarie. Les signes physiques ont considérablement diminué.

Seule la submatité de la base droite persiste. La respiration est entendue dans tout le champ pulmonaire. Les frottements et les râles humides ont disparu.

Le 20 mars, on constate encore la présence de quelques îlots purulents dans les crachats des 24 heures. Quelques secousses de toux; plus de dyspnée; amélioration de l'état général.

Le 22, la toux cesse et l'expectoration est tarie.

Le 25, on arrête le traitement.

Le 30, amélioration très nette de l'état local et général : la malade a repris 1 kg. 500 en 15 jours et part en bon état à Long-Chêne.

Donc : rapidité de la guérison d'une poussée de broncho-alvéolite et de corticopleurite chez une bacillaire non évolutive.

OBSERVATION X.

Fav..., 74 ans, Salle B. Teissier.

Scélrose pulmonaire avec emphysème. Hypertension. Roussées de broncho-alvéolite chaque hiver.

Entrée le 11 février 1922, pour bronchite s'accompagnant de dyspnée.

A. H. et G. — Rien à signaler.

A. P. — Vers l'âge de 4 ans, a eu des suppurations multiples. On remarque au quatrième métacarpien droit et au premier métatarsien gauche, des cicatrices déprimées, paraissant être des séquelles de spina-ventosa.

Tousse tous les hivers depuis une quinzaine d'années. Semble avoir fait des excès éthyliques.

Examen à l'entrée. — La malade est dyspnéique et présente une respiration emphysémateuse, avec ronchus et sibilances. Toux fréquente et expectoration nummulaire très abondante.

L'examen des crachats est négatif (pas de B. de Koch après homogénéisation).

La radioscopie montre un emphysème bilatéral.

On donne des diastases de poumon du 16 février au 11 mars. Dès le quatrième jour du traitement, le 20 février, la malade n'a eu que 6 à 8 crachats nummulaires dans les 24 heures. Elle n'a pas toussé de 10 heures du soir à 5 heures du matin, alors qu'auparavant elle toussait toute la nuit.

Les signes physiques persistent.

Le 22 février, l'expectoration est à peu près tarie (3 crachats nummulaires), mais on n'arrive pas à la supprimer totalement.

Le 11 mars, disparition de la toux et de l'expectoration, mais la dyspnée persiste.

La malade sort le 27 mars.

OBSERVATION XI. (1)

Pr..., 52 ans.

Bronchite chronique chez un ancien pleurétique. Poussées de broncho-alvéolite chaque hiver.

Depuis environ huit ans; le malade présente une dyspnée constante et une toux apparaissant chaque année dès les premiers froids et se prolongeant même en été. Comme signes physiques on note des ronchus et des sibilances dans toute l'étendue du champ pulmonaire.

En juin 1921 on prescrit au malade le traitement par les diastases de poumon. Dès le deuxième jour la dyspnée est moins forte; et au bout d'une semaine l'amélioration fonctionnelle est nette : plus de dyspnée; le malade peut monter un escalier sans fatigue.

(1) Les observations XI, XII, XIII, XIV, XV et XVI sont extraites de l'article de M. le Docteur BOCCA, in *Journal de Médecine de Lyon*, n° 64, 5 Septembre 1922.

Après trois semaines de traitement, la dyspnée d'effort a totalement disparu, ainsi que les ronchus et les sibilances. En même temps, l'état général s'améliore.

Néanmoins, le traitement est continué. En octobre, malgré l'apparition des premiers froids, le sujet ne tousse pas.

Mais, dans les premiers jours de novembre 1921, se déclare un coryza suivi de broncho-alvéolite, avec fièvre, toux et dyspnée. Le traitement par les diastases amène en trois jours la disparition de ces symptômes, sans le secours d'aucune autre thérapeutique.

Le sujet, revu à deux reprises, le 28 novembre 1921 et le 24 janvier 1922, n'a présenté aucune rechute.

OBSERVATION XII.

Mme B..., 38 ans.

Poussées de broncho-alvéolite chaque hiver sur un poumon scléreux.

Depuis plusieurs années, la malade tousse tous les hivers. Il s'agit donc, ici encore, d'une affection chronique. En septembre 1921, le médecin traitant cherche à prévenir le retour des poussées aiguës en administrant des diastases de poumon. Effectivement, à l'arrivée des premiers froids, aucun symptôme ne se déclare, la malade ne tousse pas.

En novembre, un coryza est guéri en 3 jours.

La malade est revue en janvier 1922. L'état général est bon, malgré un surmenage professionnel que la malade était incapable de supporter depuis quelques années. Aucune affection broncho-pulmonaire n'est apparue malgré le froid.

Cette observation semble en faveur d'une action préventive réelle de la zymothérapie, dans les cas de broncho-alvéolites saisonnières.

OBSERVATION XIII.

J. M..., 50 ans.

Broncho-alvéolites répétées chez un bacillaire scléreux ancien.

Le malade tousse tous les hivers depuis une trentaine d'années ; il a eu pendant la guerre des hémoptysies répétées, ayant fait porter le diagnostic de « bronchite suspecte ».

Actuellement le malade tousse fréquemment, surtout le matin. Expectoration abondante. Amaigrissement. Dyspnée. Etat général médiocre.

Le traitement par les diastases est entrepris le 29 décembre 1921. Au bout d'une vingtaine de jours, on note une diminution nette de la dyspnée, de la toux et de l'expectoration. L'état général s'est amélioré.

OBSERVATION XIV.

Ch..., 50 ans.

Poussées de broncho-alvéolite, depuis une vingtaine d'années.

En août 1921, le malade fait une poussée congestive, caractérisée par un point de côté à gauche, avec dyspnée, une toux fréquente et une expectoration muco-purulente abondante.

A signaler, un amaigrissement de 12 kgs en trois mois.

Le traitement est commencé le 28 novembre 1921. Dès le cinquième jour (2 déc.), on note une diminution nette de la dyspnée et de l'expectoration. En outre, cette dernière a changé d'aspect : les crachats sont moins épais, plus aérés.

Le malade n'a pas été suivi plus longtemps. Mais ce qui fait l'intérêt de son cas, c'est surtout la rapidité d'action du traitement diastasique.

OBSERVATION XV.

Mme G..., 40 ans.

Sclérose pulmonaire et emphysème. Poussées saisonnières de broncho-alvéolite.

Depuis 1919, la malade toussait et crachait abondamment. Elle était dyspnéique.

Le 5 janvier 1922, poussée congestive aigue avec fièvre (40°) et épistaxis.

Début du traitement le 12 janvier. Au bout de 8 jours, le médecin traitant constate une diminution très marquée des signes fonctionnels : dyspnée, toux, expectoration.

Enfin, le 30 janvier, la guérison est complète. Les symptômes ont disparu ; l'état général est bon. La malade reprend son travail.

Le 13 février, la malade revue est trouvée en très bon état.

A noter ici un fait particulier : les diastases extraites du parenchyme broncho-pulmonaire ont fait disparaître la constipation. On peut se demander si ce fait ne serait pas dû à la présence dans ces produits des diastases de muscles lisses des bronchioles.

OBSERVATION XVI.

M. D..., 52 ans.

Induration légère des sommets. Broncho-alvéolites à répétition.

Le malade, vu dans les premiers jours de novembre 1921, présente des signes de bronchite : toux opiniâtre, persistante depuis six mois et traitée sans succès par les médications habituelles, et, à l'auscultation, sibilances dans toute l'étendue du champ pulmonaire. Pas de fièvre. On prescrit le repos et une potion calmante.

Le malade revient voir son médecin à la fin du mois; les signes physiques n'ont pas augmenté. Mais la toux persiste. On prescrit le traitement par les diastases de poumon (1 milligramme par jour en ingestion).

Au bout de quinze jours, l'amélioration est manifeste: les signes physiques ont disparu; la toux a presque complètement disparu. L'état général est meilleur, au point de vue subjectif.

OBSERVATION XVII. (*inédite*)

(Dûe à l'obligeance de M. le Docteur Bocca)

Dr..., 54 ans, Salle B. Teissier.

Bronchite et cortico-pleurite chez une ancienne bacillaire. Rétrécissement aortique et hypertension.

La malade entre le 21 février 1922 pour essoufflement et douleurs précordiales.

A. H. et C. — Père mort de bronchite. Mère morte de ramollissement cérébral. Une sœur morte bacillaire à 40 ans.

A. P. — Scarlatine dans l'enfance. A eu cinq enfants, dont deux sont morts de bronchite et un de méningite bacillaire.

A 42 ans, la malade eut une hémoptysie. Elle séjourna, à ce moment là, un mois et demi à la Salle B. Teissier pour bronchite avec fièvre, expectoration purulente et dyspnée. Pas de nouvelle hémoptysie depuis.

Première crise cardiaque en 1914 : Tachycardie, dyspnée, pas d'œdèmes. Traitée par la digitale. Deuxième crise semblable en 1918.

Les accidents actuels ont débuté il y a environ huit jours par un point douloureux dans la région précordiale, avec palpitations et essoufflement. Pas d'œdèmes. Améliorée par la digitale.

Persistance d'une céphalée occipitale, et pollakiurie nocturne depuis six mois.

A l'examen, ce qui frappe tout d'abord c'est la dyspnée (R : 44).

Cœur : Pointe dans le 5^e espace. Souffle systolique de la base, propagé vers la clavicule et dans les vaisseaux du cou. T. A. : 18,5/11.

Poumons : à droite, douleur à la pression dans les fosses sus et sous-épineuses. Vibrations un peu augmentées. A l'auscultation : pas de bronchophonie. Frottements pleuraux aux deux temps. Râles humides après la toux.

En avant, sous la clavicule droite, submatité et diminution de la respiration. On remarque un certain aplatissement de la région sous-claviculaire droite.

Radioscopie le 22 février : emphysème bilatéral. Gros élargissement de l'image du hile. Voile des sommets. Bases normales. Cœur normal.

Examen des crachats le 25 février : Pas de B. de Koch après homogénéisation.

Rien à signaler par ailleurs.

On commence le traitement par les diastases de poumon le 2 mars. Dès le troisième jour, la dyspnée a beaucoup diminué, en même temps que les signes physiques disparaissent. Le 16 mars, la malade va mieux. On cesse le traitement. Le 20, apparition de palpitations douloureuses avec dyspnée survenant par accès (R : 48, P : 76).

Le 21, on donne des diastases de cœur ; le pouls tombe à 64, et la respiration à 36. Disparition des palpitations douloureuses et de la dyspnée.

Ce cas est un exemple de syndrome cardio-pulmonaire très amélioré, au point de vue fonctionnel, par le traitement diastatique mixte : poumon et cœur.

Nouvelle radioscopie le 5 avril : les sommets sont devenus clairs.

OBSERVATION XVIII. (*inédite*)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Martin)

Faj..., 18 ans, Salle St-Augustin.

Bronchite aiguë simple.

Entre le 22 février 1922, parce qu'il tousse.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Pas de maladies dans l'enfance. Il y a deux ans, bronchite avec fièvre (40°). Pas d'hémoptysie, mais résolution trainante; depuis, le malade tousse tous les hivers, et il a remarqué un amaigrissement notable.

A l'examen. — Malade d'aspect robuste, teint floride; cyanose des extrémités supérieures. Température : 37°,2.

Poumons : à droite, en arrière, submatité, exagération des vibrations, respiration rude, souffle au sommet.

A gauche, sibilances et gros ronchus dans toute la hauteur du poumon.

Expectoration muqueuse et adhérente. Pas de B. de Koch dans les crachats après homogénéisation.

On commence le traitement diastasique le 26 février (2 comprimés par jour).

Le 1^{er} mars : disparition de tous les signes cliniques. La toux a complètement disparu. L'expectoration est très diminuée.

Le malade sort guéri le 6 mars.

OBSERVATION XIX. (*inédite*)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Martin)

Jou..., 25 ans, Salle St-Augustin.

Pneumonie droite.

Entre le 12 juillet 1922.

A. H. — Rien à signaler.

A. P. — Pas de maladies dans l'enfance. Typhoïde à 21 ans.

L'affection actuelle a débuté le 11 juillet par les signes habituels dans ce cas : violent frisson, point de côté à droite. Température : 39°,5.

Examen à l'entrée. — Symptômes peu alarmants ; ni dyspnée, ni cyanose. Langue saburrale. Température : 38°,4.

Poumons : en arrière, à droite : submatite de la fosse sous-épineuse. Légère augmentation des vibrations à ce niveau. A l'auscultation, petit foyer de râles sous-crépitaux au sommet de l'aisselle. Rien en avant, ni à gauche.

Expectoration purulente, avec quelques îlots rouillés.

On commence par donner de la potion de Todd. Le 14 juillet, le malade a craché assez abondamment du pus adhérent, visqueux, avec quelques îlots rouillés. Pas d'oppression manifeste. Température : 38°,7.

Râles sous-crépitaux dans l'aisselle droite. Pas de souffle. Le jour même on donne des diastases de poumon. La température suit l'évolution ci-dessous :

Le 15, 39°,1.

Le 16, 37°,6.

Le 17, 37°.

Le 17, il n'existe plus que quelques petits râles crépitaux dans l'aisselle. Diminution marquée de la toux et de l'expectoration.

Le malade sort très amélioré le 18 juillet. Le traitement par les diastases, sans avoir modifié l'évolution cyclique de la pneumonie, paraît avoir favorisé la disparition des signes fonctionnels et physiques.

OBSERVATION XX. (*inédite*)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Martin)

Vi..., 57 ans, Salle St-Augustin.

*Poussée de broncho-alvéolite aiguë sur un poumon sclé-
reux.*

Entre le 23 mai 1922.

A. H. — Père mort de tuberculose pulmonaire.

A. P. — Plusieurs maladies dans l'enfance : rougeole, scarlatine, coqueluche. A 37 ans, broncho-pneumonie accompagnée d'asthénie et anorexie. A eu à cette époque quelques crachats hémoptoïques. Le malade fut hospitalisé dans le service de M. le Professeur Roques. Depuis, il tousse chaque hiver.

En février 1922, hospitalisé durant un mois et demi à l'Hôtel-Dieu, dans un service de chirurgie, pour hydarthrose du genou gauche.

Père de trois enfants, dont l'un a depuis deux ans une coxalgie.

Examen à l'entrée — Le malade se plaint de dyspnée et d'anorexie. Toux fréquente. Expectoration assez abondante. Température : 38°.

Poumons : à droite, submatité en arrière, surtout dans la zone moyenne. Vibrations augmentées. A l'auscultation : bronchophonie; ronchus et sibilances dans toute la hauteur du poumon; quelques frottements pleuraux. A la partie antérieure de l'aisselle, dans la région de la scissure interlobaire, foyer de petits râles muqueux, surtout à l'inspiration.

A gauche, sonorité normale. Ronchus et sibilances, mais moins nombreux qu'à droite. Respiration emphysémateuse.

Examen des crachats le 26 mai : Pas de B. de Koch.

Radioscopie le 31 mai : Poumons emphysémateux sans foyer de localisation.

Cœur normal; urines normales.

Le 26 mai, le malade a une température de 38°,6. On

prescrit des diastases pulmonaires (2 comprimés par jour).

Le 27, aucune modification de la toux et de l'expectoration. Mais la dyspnée a beaucoup diminué et la température est tombée à 38°. Mêmes signes à l'auscultation.

Le 29, la dyspnée a presque disparu. Température : 37°. L'auscultation révèle une amélioration considérable des signes physiques. Il ne persiste plus que deux petits foyers de râles sous-crépitants, l'un au niveau de la scissure supérieure droite, l'autre à la base gauche.

Le traitement par les diastases semble avoir provoqué de l'insomnie, au dire du malade.

Le 31 mai, cessation du traitement par suite d'épuisement de la provision de diastases. On note encore la persistance de quelques ronchus et frottements à la base gauche. Rien à droite.

Le 3 juin, on constate une recrudescence des signes physiques à la base gauche : gros ronchus entendus jusque dans la fosse sous-épineuse. La température est remontée à 38°,5.

On reprend le traitement diastasique. Le 7 juin, la température est retombée à 37°,4. Persistance de quelques frottements.

Dans les jours suivants, le sujet se sent beaucoup mieux.

Le 16 juin, disparition totale des râles et des frottements. Persistance de la respiration du type emphysémateux.

Le malade sort, guéri de son processus aigu.

A la suite de ces vingt observations, nous devons signaler ici, en outre, les succès obtenus chez un certain nombre d'autres malades, comprenant :

1° Douze cas de broncho-alvéolites grippales se manifestant par les symptômes suivants : fièvre, toux fréquente et expectoration abondante ;

2° Cinq cas de broncho-alvéolites saisonnières chez des pulmonaires chroniques (emphysème et dyspnée persistante) ;

3° Trois cas de broncho-alvéolites aiguës ;

4° Quatre cas de congestion pulmonaire, avec râles bruyants, toux et dyspnée ;

5° Un cas de bronchite chez un homme atteint d'asthme des foin (Juin 1922), Chez ce dernier malade, la guérison a été obtenue par le traitement journalier suivant : vingt gouttes de solution d'adrénaline au millième (pendant dix jours) et un comprimé de diastase de poumon (pendant quinze jours).

Au bout de ce temps : euphorie, disparition de la dyspnée, ainsi que des signes physiques (ronchus et sibilances). La guérison s'est maintenue pendant tout l'été 1922.

Chez les autres malades ci-dessus, le traitement par les diastases a amené, quelquefois en deux ou trois jours, le plus souvent en moins d'une semaine, la disparition de la toux et une diminution nette de l'expectoration et des signes physiques.

II^e GROUPE

OBSERVATION I

....., — ans, salle B. Teissier.

Bacillose pulmonaire ulcéro-caséuse. Scissurite et cortico-pleurite gauches.

Entrée le 26 septembre 1921.

A. H. : Rien à signaler.

Ant. personnels : Bonne santé antérieure.

Début de l'affection actuelle il y a deux mois par : malaises, points de côté bilatéraux ; douleurs abdominales, diarrhée.

Examen à l'entrée : Mauvais état digestif : à la diarrhée fait suite la constipation.

Au point de vue pulmonaire : Aucun signe physique ; mais la malade tousse et présente une expectoration jaunâtre. En outre, elle a de la fièvre : T. = 39°,8.

Le 29 septembre, aucun signe physique. Expectoration gommeuse et adhérente.

B. de Koch en abondance dans l'expectoration.

Le 30, T = 40°,4. P = 120.

Les signes physiques font leur apparition :

Poumon gauche : submatité de la base avec diminution du murmure vésiculaire. Zone de submatité suspendue dans l'aisselle. Aucun autre signe.

Radioscopie : Obscurité de la base gauche jusqu'au tiers moyen.

Le 8 octobre, l'état général reste le même. La température tombe progressivement aux environs de 38°.

A l'examen on trouve, au poumon gauche, en avant : râles crépitants sur toute la hauteur, aux deux temps. Dans

l'aisselle, zone de submatité suspendue et souffle tubo-pleurétique aux deux temps. En arrière, foyer de râles sous-crépitaux.

On commence le traitement par les diastases le 20 décembre 1921. Le 31 décembre, la température persiste entre 37°,5 et 38°. La malade tousse toujours, surtout le soir et la nuit. Céphalée. Transpirations nocturnes.

Le 5 janvier, les signes physiques persistent. En somme, pas de résultat appréciable.

OBSERVATION II

Ch..., 24 ans, salle B. Teissier.

Adénopathie trachéo-bronchique. Pleurite du sommet droit.

A l'entrée : Céphalée, points de côté. Toux et expectoration peu marquées. Frottements sus et sous-claviculaires droits.

Pas de B. de Koch dans les crachats, après homogénéisation. Perte de poids.

Aucune amélioration après dix-huit jours de traitement.

OBSERVATION III

Ham..., 53 ans, salle B. Teissier.

Antécédents tuberculeux. Poussées de broncho-alvéolite répétées.

Entrée le 12 mars 1922.

A. H. et collatéraux : Trois sœurs mortes tuberculeuses.

Ant. personnels : A eu, à 34 ans, des points de côté à

droite, s'accompagnant d'expectoration abondante et muco-purulente. Depuis une vingtaine d'années, la malade est sujette aux bronchites répétées. Mari mort il y a deux ans de tuberculose pulmonaire.

Le début de l'affection actuelle remonte au mois de janvier 1922 ; à cette époque, la malade a ressenti un point de côté à droite. Un médecin consulté a diagnostiqué : congestion pulmonaire avec fièvre.

A l'examen : Poumons : submatité de la base droite en arrière. Vibrations diminuées dans cette même région. A l'auscultation : râles sous-crépitaux aux deux bases, à la fin de l'inspiration. Rien aux sommets.

Expectoration abondante, aérée, avec quelques ilots purulents.

Pas de B. de Koch dans les crachats (16 et 24 mars). La malade est agitée. Température : 38°. Sueurs nocturnes. Radioscopie : légère obscurité de la base droite ; sommets clairs.

On commence le traitement par les diastases le 17 mars.

Le 27 mars : Persistance de la submatité de la base droite. Mais on n'entend plus de râles. Diminution de la toux et de l'expectoration. On cesse le traitement.

La malade sort le 4 avril ; persistance de l'expectoration et d'une température subfébrile.

OBSERVATION IV

Ch..., 76 ans, salle B. Teissier.

Bronchite avec emphysème. Hypertension.

Entrée le 14 mars 1922.

A. H. : Rien à signaler.

Ant. personnels : Scarlatine à l'âge de 12 ans, suivie d'albuminurie intermittente pendant un an ou deux. En outre,

la malade a fait une bronchite il y a une dizaine d'années ; depuis cette époque, elle tousse et crache chaque hiver.

L'affection actuelle a débuté il y un mois environ par des douleurs thoraciques diffuses, accompagnées de toux et de dyspnée.

Examen à l'entrée : Malade dyspnéique ($R = 40$). Pouls régulier, à 100. Légère cyanose labiale. Expectoration purulente, pas très abondante. Léger tirage sus-sternal et sus-claviculaire. Température : 39° .

Poumons : en avant, sonorité normale. Vibrations augmentées, sous la clavicule droite. Respiration emphysémateuse, surtout à droite. Nombreux râles sibilants.

En arrière, sonorité diminuée au sommet droit.

A gauche, diminution du murmure vésiculaire et sibilances. —

Le 16 mars, expectoration nummulaire (une vingtaine de crachats par jour). Pas de B. de Koch.

On a commencé le traitement par les diastases le 15 mars. Le 17, la dyspnée persiste ($R = 36$). Température = $39^{\circ},2$.

Le 10, chute de la température à $37^{\circ},4$.

Le 24, l'expectoration a beaucoup diminué ; mais la dyspnée persiste, de même que le tirage. Dans la nuit la malade a eu une crise assez intense de dyspnée paroxystique. La toux est toujours fréquente. $T = 37^{\circ},6$. Pouls régulier, à 88.

Le 25, aucune modification. On supprime le traitement.

OBSERVATION V (Inédite)

Fun..., 39 ans, salle Saint-Augustin.

Bronchite chronique chez un ancien gazé.

Entré le 26 septembre 1922.

A. H. : Père mort à 40 ans d'affection pulmonaire indéterminée.

Ant. personnels : Pas de maladies dans l'enfance. Ethylisme avoué. Le malade aurait été plusieurs fois atteint par les gaz, pendant la guerre (la deuxième atteinte date de 1918). Vient à l'hôpital parce qu'il tousse, crache et maigrit.

A l'examen : Malade présentant un assez bon état général. Il accuse de l'anappétence ; ni constipation, ni diarrhée. Quelques nausées, surtout le matin. Dyspnée d'effort. La nuit, quelques crises d'étouffement. Pas de cyanose, pas d'œdème des jambes.

Poumons : dans toute l'étendue du champ respiratoire, nombreux ronchus. Respiration emphysémateuse. Quelques frottements à la base gauche.

Expectoration muqueuse, assez abondante, surtout le matin. (Pas de B. de Koch.)

Le traitement par les diastases de poumon ne donne aucun résultat.

Le malade sort le 20 octobre.

OBSERVATION VI (Inédite)

Gal..., 41 ans, salle Saint-Augustin.

Emphysème pulmonaire avec bronchite chronique chez un ancien gazé.

Entré le 11 septembre 1922.

A. H. : Rien à signaler.

Ant. personnels : Pas de maladies dans l'enfance. A l'âge de 16 ans, pleurésie droite ayant duré quatre mois. Le malade fut hospitalisé à la salle Sainte-Elisabeth.

Ethylisme avoué.

A été atteint par les gaz asphyxiants en 1916. Depuis cette époque, il tousse fréquemment.

A l'examen : L'état général paraît bon. Toux fréquente.

Poumons : Respiration emphysémateuse, avec quelques ronchus.

Expectoration abondante, purulente. (Pas de B. de Koch.)

On commence le traitement par les diastases de poumon le 14 septembre.

Le 20, on ne constate aucune modification des signes fonctionnels et physiques.

Le malade sort le 1^{er} octobre, amélioré par la thérapeutique courante. Mais les diastases, ici encore, n'ont donné aucun résultat.

Est-ce à dire que l'on ne doive rien espérer de cette nouvelle thérapeutique chez les anciens «gazés».

Nous ne le pensons pas. Peut-être y aurait-il lieu, au contraire, d'essayer le traitement sur un plus grand nombre de malades. Car il est bien certain que deux observations ne peuvent nous amener à une conclusion définitive.

Enfin, la médication par les diastases tissulaires s'est montrée inopérante dans trois cas de sclérose pulmonaire avec emphysème, dans deux cas de broncho-alvéolite chez des pulmonaires chroniques, et dans un cas de septicémie à Bacille de Koch.

En résumé, la médication par les diastases pulmonaires a été instituée, à Lyon, chez une soixantaine de malades jusqu'à ce jour. Sur quarante-cinq d'entre eux, cette nouvelle thérapeutique nous a paru réellement efficace. Ces résultats cliniques, au même titre que ceux obtenus dans les autres branches de l'organo-zymothérapie, nous paraissent témoigner en faveur d'une action catalytique de ces diastases de synthèse, dont nous avons discuté l'existence et le mode d'action dans les chapitres précédents.

CONCLUSIONS

I. A la suite des récents travaux effectués sur les diastases tissulaires, il semble que l'on doive conclure à l'existence de diastases de synthèse « présidant à l'édification des tissus anatomiques chez le jeune être vivant, à la reconstruction du protoplasme usé chez l'adulte, et à l'élaboration des produits de sécrétion interne ou externe qui ne préexistent pas dans le sang » (F. Maignon).

II. Il n'a pas été possible jusqu'ici de vérifier directement cette hypothèse en isolant ces diastases synthétisantes. Mais les produits obtenus (que nous appellerons « diastases » sans pour cela préjuger aucunement de leur nature) sont doués d'une action thérapeutique que l'on ne peut expliquer que par l'existence des diastases de synthèse.

III. Ces produits ne sont pas des extraits d'organe agissant de la même manière que ceux utilisés par l'opothérapie, Ils s'en différencient nettement par les caractères suivants :

1° Chez le sujet sain : pas d'action, quelle que soit la dose ;

2° Chez le malade : a) action indépendante de la dose (ils agissent à dose infinitésimale) ;

b) absence totale de troubles hyperfonctionnels.

Au point de vue de leur mode d'action, ces produits paraissent avoir, dans l'organisme, un rôle de catalyseurs biologiques, agissant sur la nutrition et, par voie de conséquence, sur la valeur fonctionnelle des organes.

IV. Ces « diastases » présentent un caractère primordial qui est leur spécificité d'action sur les divers organes : les produits extraits d'un organe donné n'agissent que sur l'organe homologue du sujet qui les absorbe.

Les diastases pulmonaires nous ont paru particulièrement intéressantes par leur rapidité d'action.

V. Les diastases pulmonaires n'agissent pas dans les processus pathologiques caractérisés par une destruction des éléments anatomiques (tuberculose pulmonaire évolutive ou cicatrisée, dilatation bronchique, et toutes les affections broncho - pulmonaires chroniques, à lésions définitives et profondes). En particulier, elles nous ont paru inefficaces dans plusieurs cas de séquelles des lésions causées par les « gaz asphyxiants » au cours de la guerre.

Par contre, elles donnent des résultats très favorables et rapides dans les affections broncho-pulmonaires non tuberculeuses, par lésion superficielle et de date récente (bronchites simples, broncho - alvéolites épisodiques,

trachéo-bronchites grippales) et même dans le processus d'hépatisation (l'évolution de la pneumonie est favorablement influencée par le traitement diastasique). En un mot, les diastases pulmonaires agissent dans les affections caractérisées au point de vue physiologique par une déficience de la nutrition de l'organe respiratoire et un certain état de méiopragie consécutive.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
J. TEISSIER.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 20 Novembre 1922.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS (E.). — Recherches sur l'action des ferments. Comptendu d'une Communication au Congrès de Physiologie de 1920 (Paris, 16-20 Juillet). *Presse Médicale* du 14 Août 1920, p. 561.
- ABELOUS et RIBAUT. — Sur l'existence d'un ferment soluble opérant la synthèse de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoïque. Comptes-rendus des séances de la *Société de Biologie*, 9 Juin 1900.)
- BOCCA (C.). — De l'emploi des diastases tissulaires de poumon en thérapeutique (*Journal de Médecine de Lyon*, N° 64, 5 Septembre 1922).
- CROFT-HILL. — Reversible Zymohydrolysis (*Transact of the Chem Soc.*, 1898, page 634).
- CROFT-HILL. — Reversibility of Enzyme of ferment action (*Transact of the Chem. Soc.*, 1903, I, p. 578).
- DIETZ. — Etude sur la réversibilité des actions diastasiques (*Zeitschrift für Physiologische Chemie*, vol. 52, p. 279). Strasbourg. Trubner, 1877-78.
- DUCLAUX (E.). — Traité de Microbiologie, Tome II, Paris, 1899.
- EFFRONT (J.). — Les Enzymes et leurs applications. Paris, Carré et Naud, 1899.

- EFFRONT (J.). — Les catalyseurs biochimiques dans la vie et l'industrie. Paris, Dunot et Pinet, 1914.
- GÉRARD. — Sur le dédoublement des glucosides par l'extrait aqueux d'organes animaux. (*C. R. Soc. de Biologie*, séance du 26 Janvier 1901.)
- GLEY (E.). — Traité élémentaire de Physiologie. Tome I. Paris, J.-B. Baillière, 1920.
- HANRIOT. — Sur la réversibilité des actions diastasiques. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, séance du 26 Janvier 1901.)
- HENRI (V.). — Lois générales de l'action des diastases. (*Thèse de Sc. Nat.*, Paris, 1902-03, Hermann, édit. N° 1114.)
- KALABOUKOFF (L.). — Sur les actions synthétiques des ferments solubles. (*Biologie Médicale*, N° 7, Août-Septembre 1909, p. 265-283.)
- KING-LI-PIN. — De l'insuffisance hépatique. Etude critique de quelques-uns de ses signes. Essai de traitement par les diastases tissulaires. (*Thèse*, Lyon, Rey, édit. 1921-22.)
- LAMBLING (E.). — Précis de Biologie, 2^e édition, Masson éditeur, Paris 1919.
- LE DANTEC (F.). — Traité de Biologie, F. Alcan, édit., Paris 1903.
- MAIGNON (F.). — De l'existence des diastases de synthèse. Explication des effets de l'organo-thérapie. Une nouvelle méthode thérapeutique : L'organo-zymo-thérapie. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1922. Tome 86, page 441.)
- MAIGNON (F.). — Conséquences de la spécificité d'organe des diastases tissulaires ; utilisation de ces dernières pour la détermination de l'organe dont l'insuffisance est la cause d'un état pathologique déterminé. — Applications de ces données à l'étude du rôle physiologique de certains organes. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1922, page 444.)
- MAIGNON (F.). — Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des diastases tissulaires. De l'existence des diastases synthétisantes. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1922, Tome 174, page 566.)

- MAIGNON (F.). — Utilisation des diastases tissulaires pour la détermination de l'organe dont l'insuffisance est la cause d'un état pathologique déterminé. — Application de cette méthode clinique à l'étude du rôle physiologique de certains organes. (*Ibid.*, page 698.)
- MAIGNON (F.). — Effets cliniques des diastases tissulaires de muscles lisses ; contribution à l'étude étiologique de la constipation. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1922, Tome 76, page 937.)
- MAIGNON (F.). — Effets cliniques des diastases tissulaires de foie, d'estomac, d'intestin, etc... — Interprétation des résultats. — Discussion de l'hypothèse envisageant les substances employées comme des catalyseurs biologiques. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 1922.)
- MAIGNON (F.). — Propriétés thérapeutiques des diastases tissulaires. (*Journal de Médecine de Lyon*, N° 64, 5 Septembre 1922.)
- MAIGNON (F.). — Recherches sur les propriétés thérapeutiques des diastases tissulaires. Organozymothérapie. (*XVI^e Congrès de Médecine*, Paris, Octobre 1922.)
- MAIGNON (F.). — Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des diastases tissulaires. Une nouvelle méthode de traitement : L'organozymothérapie. (Communication à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, séance du 13 Juin 1922, in *Lyon Médical* du 10 Novembre 1922, N° 21, page 983.)
- MARTIN (J.-F.), KING-LI-PIN et VASSITCH. — Effets de l'administration des diastases tissulaires hépatiques sur la crise hémoclasique digestive provoquée et la glycosurie phloridzique. (*C. R. Acad. de Médecine*, Paris 1922.)
- MARTIN (J.-F.) et BOCCA (C.). — Quelques résultats thérapeutiques obtenus avec les diastases tissulaires de poumon. (Communication à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, séance du 20 Juin 1922. Compte-rendu in *Lyon Médical* du 25 Novembre.)

- POTTEVIN (H.). — La saccharification de l'amidon par les diastases du malt. *Sceaux* 1899. (*Thèse de Sciences physiques*, N° 992, Paris 1898-99).
- POTTEVIN (H.). — Actions diastasiques réversibles. — Formation et dédoublement des éthers-sels sous l'influence des diastases du pancréas. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, volume 20, page 901.)
- POZZI-ESCOT (M.-E.). — Précis de physico-chimie médicale et biologique. Paris, Vigot frères, édit., 1918.
- RICHET (Ch.). — Du suc gastrique chez l'homme et chez les animaux. — Ses propriétés chimiques et physiologiques. Paris, 1878. Germer-Baillière, édit.
- RICHET (Ch.). — Dictionnaire de Physiologie, Paris, 1900, F. Alcan, édit., Tome IV.
- ROGER (H.). — Quelques considérations sur les ferments. (*Presse Médicale*, 6 Décembre 1919, page 741.)
- ROGER (H.). — Le pouvoir réducteur des tissus. (Première leçon du cours de Pathologie expérimentale, faite le 13 Novembre 1920. In *Presse Médicale* du 17 Novembre 1920, page 825.)
- ROGER (H.). — Les réactions biologiques des extraits de tissus. (*Presse Médicale* du 14 Janvier 1922, page 43.)
- ROGER et BINET. — Le métabolisme des graisses. — Lipopexie et lipodierèse pulmonaires. (*Presse Médicale* du 1^{er} Avril 1922, page 277.)
- TAYLOR. — Synthèse des protamines en partant des acides aminés. (*The Journal of Biol. Chem.*, volume 3, page 87. New-York, 1905.)
- THIÉBAUT (R.). — Les facteurs complémentaires de la croissance et de l'équilibre et les actions diastasiques. (*Presse Médicale*, 24 Décemb. 1919, p. 795.)

- TERROINE (E.-F.). — Aperçu de nos connaissances sur les lois d'action des diastases et sur les méthodes employées pour leurs recherches. (*Biologie Médicale*, N° 3, Mars 1905, pages 89-106.)
- TURRO (R.). — Origine et nature des diastases bactériolytiques. (*Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, Tome XX, N° 3, 1922.)
- WROBLEWSKI (A.). — Über die chemische Beschaffenheit der amylolytischen Fermente. (*Berichte der deutschen Chemische Gesellschaft*, XXXI, 1898.)
-

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	7
Chapitre premier. — Historique de la découverte des diastases. Leurs propriétés fondamentales. Les diastases envisagées comme des cataly- seurs biologiques.....	11
Chapitre 2. — Existe-t-il des diastases ou cata- lyseurs de synthèse ? Comment les mettre en évidence ?	22
Chapitre 3. — Réalisation du plan expérimental de M. Maignon.....	29
Chapitre 4. — Observations	53
Conclusions	82
Bibliographie.....	85
